

ISSN 2415-8127

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**НАУКОВИЙ ВІСНИК
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Серія МЕДИЦИНА

Випуск 1 (65)



Видавничий дім
«Гельветика»
2022

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації № 7972, серія KB від 9.10.2003 року, видане Державним комітетом телебачення і радіомовлення України

У 2016 році Міжнародний Центр періодичних видань (ISSN International Centre, Париж) включив фаховий збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина» до міжнародного реєстру періодичних засобів масової інформації і надав йому числовий код міжнародної ідентифікації: **ISSN 2415-8127 (Print)**

Збірник «Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») зі спеціальностей 221 – Стоматологія; 222 – Медицина згідно з Наказом МОН України від 7 квітня 2022 року № 320 (додаток № 2).

Засновник і видавець – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Голова редколегії:	Філіп С.С. – д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
Заступник голови редколегії:	Румянцев К.Є. – д.м.н., професор, кафедра хірургічних хвороб, медичний факультет, УжНУ
Секретар редколегії:	Сливка Р.М. – к.м.н., доцент, кафедра загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
Члени редколегії:	Болдіжар П.О., Горленко О.М., Девіняк О.Т., Клітинська О.В., Кополовець І.І., Костенко Є.Я., Потапчук А.М., Сірчак Є.С., Слабкий Г.О., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
Відповідальний редактор:	Русин В.І.

Редакційна рада:

Архій Е.Й. (Ужгород)	Кривко Ю.Я. (Львів)
Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка)	Матвійчук Б.О. (Львів)
Березницький Я.С. (Дніпро)	Олійник І.Ю. (Чернівці)
Болдіжар О.О. (Ужгород)	Пиптюк О.В. (Івано-Франківськ)
Венгер І.К. (Тернопіль)	Полянський І.Ю. (Чернівці)
Воробей О.В. (Мінськ, Республіка Білорусь)	Попович Я.М. (Ужгород)
Ганич Т.М. (Ужгород)	Рішко М.В. (Ужгород)
Геращенко С.Б. (Івано-Франківськ)	Рогач І.М. (Ужгород)
Головацький А.С. (Ужгород)	Русин В.В. (Ужгород)
Гудз І.М. (Івано-Франківськ)	Русин В.І. (Ужгород)
Дербак М.А. (Ужгород)	Смоланка В.І. (Ужгород)
Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)	Сипливий В.О. (Харків)
Дронов О.І. (Київ)	Сушков С.А. (Вітебськ, Республіка Білорусь)
Запорожченко Б.С. (Одеса)	Тамм Т.І. (Харків)
Зіменковський А.Б. (Львів)	Франковічова М. (Кошице, Словацька Республіка)
Кестнер В. (Відень, Австрія)	Фекета В.П. (Ужгород)
Кобза І.І. (Львів)	Черкасов В.Г. (Київ)
Коваль Г.М. (Ужгород)	Чобей С.М. (Ужгород)
Кондратенко П.Г. (Краматорськ)	Чопей І.В. (Ужгород)
Копчак В.М. (Київ)	Чуклін С.М. (Львів)
Корсак В.В. (Ужгород)	Шаповал С.Д. (Запоріжжя)
Корчинська О.О. (Ужгород)	Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)
Кочмарь М.Ю. (Ужгород)	Ярешко В.Г. (Запоріжжя)

Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 7 від 8 вересня 2022 р.

Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 5 від 5 вересня 2022 р.

ISSN 2415-8127

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT
«UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY»

**SCIENTIFIC BULLETIN
OF UZHHOROD UNIVERSITY**

Series MEDICINE

Issue 1 (65)



Publishing House
“Helvetica”
2022

Certificate about state registration of printed mass media № 7972, series KB from 9.10.2003,
given out by the State committee of television and broadcast of Ukraine

In 2016, the International Center for periodicals (ISSN International Centre, Paris)
included professional digest of scientific works “Scientific Bulletin of the Uzhhorod University”, series “Medicine”
to an International Register of periodic media and gave it a numeric code of international identification: **ISSN 2415-8127** (Print)

“Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series “Medicine” is included
in the List of professional publications of Ukraine (the category “B”), specialties – 221 – Dentistry; 222 – Medicine,
according to the Order of MES of Ukraine dated April 7, 2022, No. 320 (appendix No. 2).

Founder and publisher – State higher educational establishment “Uzhhorod National University”

Printed two times a year

Digest of scientific works is given out from 1993 year

EDITORIAL BOARD:

The head of Editorial board: Filip S.S.
Deputy of the head of Editorial board: Rumiantsev K.E.
Secretary of Editorial board: Slivka R.M.
Members of Editorial board: Boldizhar P.O., Devinyak O.T., Horlenko O.M., Klitinska O.V., I.I. Kopolovets I.I., Kostenko E.Y., Potapchuk A.M., Sirchak E.S., Slabkyy H.O., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
Managing editor: Rusyn V.I.

Editorial advice:

Arkhiy E.Y. (Uzhhorod)	Kryvko Yu.Ya. (Lviv)
Babchak M. (Prešov, Slovak Republic)	Maliar V.A. (Uzhhorod)
Bereznytskyi Ja.S. (Dnipro)	Matviichuk B.O. (Lviv)
Boldizhar O.O. (Uzhhorod)	Oliinyk I.Yu. (Chernivtsi)
Cherkasov V.H. (Kyiv)	Pereiaslov A.A. (Lviv)
Chobei S.M. (Uzhhorod)	Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)
Chopei I.V. (Uzhhorod)	Popovych Ya.M. (Uzhhorod)
Chuklin S.M. (Lviv)	Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)
Derbak M.A. (Uzhhorod)	Rishko M.V. (Uzhhorod)
Dronov O.I. (Kyiv)	Rohach I.M. (Uzhhorod)
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)	Rusyn V.I. (Uzhhorod)
Feketa V.P. (Uzhhorod)	Rusyn V.V. (Uzhhorod)
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)	Shapoval S.D. (Zaporizhia)
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)	Shevchyk O. (Innsbruck, Austria)
Hanych T.M. (Uzhhorod)	Smolanka V.I. (Uzhhorod)
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)	Sushkov S.A. (Vitebsk, Republic of Belarus)
Holovatskyi A.S. (Uzhhorod)	Syplyvyi V.O. (Kharkiv)
Kestner W. (Vienna, Austria)	Tamm T.I. (Kharkiv)
Kobza I.I. (Lviv)	Venher I.K. (Ternopil)
Korchynska O. O. (Uzhhorod)	Volkov K.S. (Ternopil)
Korsak V.V. (Uzhhorod)	Vorobei O.V. (Minsk, Republic of Belarus)
Kochmar M. Yu. (Uzhhorod)	Yareshko V.H. (Zaporizhzhia)
Kondratenko P.H. (Kramatorsk)	Zaporozhchenko B.S. (Odesa)
Kopchak V.M. (Kyiv)	Zymenkovskyi A.B. (Lviv)
Koval H.M. (Uzhhorod)	

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board
on 8 September of 2022, protocol № 7

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board
on 5 September of 2022, protocol № 5

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.33-006-036-07-091.8

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.1>

Білецький Володимир Євгенович,
асистент кафедри онкології та дитячої онкології,
Харківська медична академія післядипломної освіти
biletsky63@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6021-0400>
м. Харків, Україна

Результати лікування дітей, хворих на злоякісні пухлини центральної нервової системи, в Харківському регіоні

Пухлини центральної нервової системи (ЦНС) у дітей серед інших новоутворень посідають друге місце після лейкозів 17,6%. Згідно зі статистичними даними, щорічно у світі реєструється близько 10000 захворювань. Спектр гістологічних форм пухлин ЦНС надзвичайно широкий і різноманітний. Нині відомо більш ніж 120 форм і різновидів таких новоутворень. Однак приблизно 80% випадків у педіатричній практиці представлено такими гістологічними формами: медулобластою, ювенільною пілоцитарною астроцитомою, дифузно-інфільтративними астроцитомами, епендімою і краніофарингеомою. Інші пухлини центральної нервової системи у дітей трапляються рідше [2; 3; 5]. Між гістологічними ознаками й біологічною поведінкою пухлин ЦНС можуть виникати певні невідповідності. Найбільш яскраво це проявляється в низці випадків добре диференційованих менингеом, які можуть рости інвазивно в навколишні тканини (у кістки черепа й у мозок) і навіть метастазувати у внутрішні органи. При цьому в первинному вогнищі не визначається судинна інвазія.

Таким чином, у разі постановки діагнозу й визначення ступеня злоякісності необхідно враховувати індивідуальні особливості кожної конкретної пухлини ЦНС, що не завжди вдається повною мірою за використання наявних методів дослідження.

Різноманітність гістологічних форм пухлин, відмінність їх молекулярно-біологічних маркерів потребують виваженого та диференційованого підходу до вибору методу лікування. А прогноз захворювання напряму залежить від правильності вибору тактики.

Лікування злоякісних пухлин ЦНС – складний мультидисциплінарний процес, який включає у себе імуногенетичні дослідження, етапи нейрохірургічного лікування, проведення хіміо- та променевої терапії. Причому стратегія лікування залежить не тільки від гістологічної структури пухлини, але й від віку дитини, наявності локальної чи розповсюдженої пухлини, а також від локалізації пухлинних вогнищ у структурах головного та спинного мозку.

У статті наведені результати лікування пухлин ЦНС у дітей за даними комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» за 5 років. Проведений аналіз різних сучасних варіантів лікування та ефективності терапії.

Ключові слова: дитяча онкологія, пухлини, центральна нервова система, злоякісні пухлини.

Biletskyi Volodymyr Yevhenovych, Assistant Professor at the Department of Oncology and Pediatric Oncology of the Kharkiv Medical Academy of the Postgraduate Studies, biletsky63@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6021-0400>, Kharkiv, Ukraine

Results of treatment of children with malignant tumors of the central nervous system in the Kharkiv region

Tumors of the central nervous system (CNS) in children among other tumors are second only to leukemia 17.6%. According to statistics, about 10,000 diseases are registered in the world every year. The range of histological forms of CNS tumors is extremely wide and diverse. Today there are more than 120 forms and varieties of such tumors. However, approximately 80% of cases in pediatric practice are represented by the following histological forms: medulloblastoma, juvenile pilocytic astrocytoma, diffuse infiltrative astrocytomas, ependymoma and craniopharyngioma. Other tumors of the central nervous system in children are much less common [2; 3; 5]. There may be some discrepancies between the histological features and the biological behavior of CNS tumors. This is most pronounced in some cases of well-differentiated meningiomas, which can grow invasively into the surrounding tissues (skull bones and brain) and even metastasize to internal organs. At the same time in the primary center vascular invasion is not defined.

Thus, when diagnosing and determining the degree of malignancy, it is necessary to consider the individual characteristics of each specific CNS tumor, which is not always possible in full when using existing research methods.

The variety of histological forms of tumors, the difference of their molecular biological markers requires a balanced and differentiated approach to the choice of treatment. And the prognosis of the disease directly depends on the correct choice of tactics.

Treatment of CNS malignancies is a complex multidisciplinary process that includes immunogenetic studies, stages of neurosurgical treatment, chemotherapy and radiation therapy. Moreover, the treatment strategy depends not only on the histological structure of the tumor, but also on the age of the child, the presence of local or widespread tumor, as well as the localization of tumor foci in the structures of the brain and spinal cord.

The article presents the results of treatment of CNS tumors in children according to the municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Clinical Hospital No. 1" for 5 years. An analysis of various modern treatment options and the effectiveness of therapy.

The treatment of malignant tumors of the CNS is a complex multidisciplinary process that includes immunogenetic studies, stages of neurosurgical treatment, chemotherapy and radiation therapy. Moreover, the treatment strategy depends not only on the histological structure of the tumor, but also on the age of the child, the presence of a local or widespread tumor, and also on the localization of tumor foci in the structures of the brain and spinal cord.

The article presents the results of treatment of CNS tumors in children according to the municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Children's Clinical Hospital № 1" for 5 years. An analysis of various modern treatment options and the effectiveness of therapy was carried out.

Key words: pediatric oncology, tumors, central nervous system, malignant tumors.

Пухлини центральної нервової системи (ЦНС) у дітей серед інших новоутворень посідають друге місце після лейкозів 17,6%. Згідно зі статистичними даними, щорічно у світі реєструється близько 10000 захворювань [1; 2].

Спектр гістологічних форм пухлин ЦНС надзвичайно широкий і різноманітний. Нині відомо більш ніж 120 форм і різновидів таких новоутворень. Однак приблизно 80% випадків у педіатричній практиці представлено такими гістологічними формами: медулобластомою, ювенільною пілоцитарною астроцитомою, дифузно-інфільтративними астроцитомами, епендімою і краніофарингеомою. Інші пухлини центральної нервової системи у дітей трапляються рідше [2; 3; 5].

За топографією пухлини ЦНС у дітей розподіляються таким чином: інфратенторіальні – 43,2%; супратенторіальні – 40,9%; спинномозкові – 4,9%; первинно-мозкові – 11%. Ці дані вказують на вирівнювання частоти інфра- і супратенторіальних пухлин порівняно з попередніми роками, коли інфратенторіальні новоутворення домінували. Однак це співвідношення може змінюватися залежно від віку. У хворих до року переважає супратенторіальна локалізація, тому що в цьому віці частіше спостерігаються тератоми й папіломи хоріоїдного сплетення. Від року до 8–10 років починають переважати інфратенторіальні пухлини через високу частоту медулобластом та ювенільної пілоцитарної астроцитом. Саме на цей період припадає пік захворюваності пухлинами ЦНС у дітей. Після 10 років знову відзначається тенденція до збільшення частоти супратенторіальних новоутворень, значно наближаючись до показників у дорослих [1; 2; 5].

У спинному мозку трапляються переважно ювенільна пілоцитарна астроцитома (13%), міксопапілярна епендімома (10%) і шваннома (9,6%) [2; 3; 5].

Клінічна картина пухлин ЦНС у дітей складається із загальноомозкової, вогнищевої і загальносоматичної симптоматики. Загальноомозкова симптоматика насамперед зумовлена розвитком гіпертензивного синдрому у зв'язку з виникаючими під час розвитку пухлини порушеннями лікворовідведення, ознаками лікворної гіпертензії й гемодинамічними розладами. У дитячому віці переважає гіпертензивно-гідроцефальний механізм розвитку підвищення внутрічерепного тиску. Він пов'язаний не тільки з оклюзією лікворних шляхів, але й з гіперпродукцією ліквору, наприклад у разі пухлин судинного сплетення. Виразність загальноомозкової симптоматики залежить від швидкості зростання новоутворення [6; 7].

Вогнищева симптоматика виникає внаслідок безпосереднього впливу пухлини, що ушкоджує структури

мозку й багато в чому визначається її локалізацією, гістологічною формою й біологічною активністю.

Загальносоматична симптоматика у разі пухлин мозку представлена комплексом клінічних ознак порушення периферичних нейросудинних реакцій і патології внутрішніх органів, що розвиваються в результаті загальноомозкового й вогнищевого ураження. Вона найбільш виражена у новоутвореннях дієнцезальної і хіазмально-селярної ділянок [5; 6; 7].

Сучасна гістологічна класифікація пухлин ЦНС (ВОЗ, 1993) є відбиттям досягнень молекулярної біології, імуногістохімії й електронної мікроскопії. Разом із тим багато аспектів походження пухлин ЦНС залишаються невідомими і спірними, тому цю класифікацію не можна **вважати** повною мірою **гістологічною**.

Гістологічно всі пухлини ЦНС прийнято ділити на дев'ять груп:

1. Нейроепітеліальні пухлини.
2. Пухлини черепних і спинномозкових нервів.
3. Пухлини мозкових оболонки (включаючи менингеальні, мезенхімальні й меланотичні).
4. Лімфоми й гемопоетичні пухлини.
5. Герміноклітинні пухлини.
6. Пухлини селярної ділянки.
7. Пухлини прилеглих тканин, що проростають у ЦНС.
8. Метастатичні пухлини.
9. Некласифіковані пухлини.

Невтримний і часто інфільтративний зріст пухлин у межах порожнини черепа й хребетного каналу приводить до руйнування життєво важливих структур, що свідчить про злоякісність усіх без винятку новоутворень ЦНС. Проте біологічна поведінка різних пухлин ЦНС неоднозначна. Надто важливо визначити ступінь їх злоякісності як для вибору тактики післяопераційного лікування, так і для встановлення прогнозу захворювання [7].

Визначення ступеня злоякісності пухлин ЦНС

Згідно з Гістологічною класифікацією пухлин ЦНС (ВОЗ, 1993), усі вони розділені за ступенем злоякісності на чотири категорії:

- I – доброякісна;
- II – напівдоброякісна;
- III – відносно злоякісна;
- IV – високозлоякісна.

Такий розподіл заснований на виявленні певних гістологічних ознак і на ретроспективному аналізі біологічної поведінки конкретних гістологічних форм новоутворень. Кожній нозологічній формі відповідає свій ступінь злоякісності. Отже, діагностичні критерії одночасно є й градаційними [6; 7].

Слід пам'ятати, що окремі ознаки пухлинного процесу, які звичайно вважаються злоякісними в новоутвореннях інших локалізацій, не є такими в пухлинах центральної нервової системи [1; 7].

Так, для багатьох астроцитом і менінгеом типовий ріст у навколишню мозкову тканину й в оболонки, що саме по собі не вважається свідченням їх малігнізації. У нейроепітеліальних новоутвореннях часто виявляється ядерний поліморфізм, але за відсутності мітозів це не розглядається як ознака злоякісності. Водночас якщо в астроцитомі навіть одиничні, типові мітози вказують на пухлинну прогресію, то в епендимомах допускається помірна мітотична активність. Але перехід в анапластичні форми встановлюється у разі виявлення великої кількості мітозів, включаючи атипові. Однак такий напівкількісний підхід у розмежуванні доброякісної й анапластичної епендимом створює здебільшого серйозні й нерозв'язні діагностичні труднощі [1; 2; 7].

Між гістологічними ознаками й біологічною поведінкою пухлин ЦНС можуть виникати певні невідповідності. Найбільш яскраво це проявляється здебільшого у добре диференційованих менінгеом, які можуть рости інвазивно в навколишні тканини (у кістки черепа й у мозок) і навіть метастазувати у внутрішні органи. При цьому в первинному вогнищі не визначається судинна інвазія.

Таким чином, у разі постановки діагнозу й визначення ступеня злоякісності необхідно враховувати індивідуальні особливості кожної конкретної пухлини ЦНС, що не завжди вдається повною мірою за використання наявних методів дослідження [8; 9].

Гістологічне визначення ступеня злоякісності пухлин ЦНС базується на виявленні таких основних патоморфологічних ознак анаплазії, як: *ядерна атипія, мітози, судинна (ендотеліальна) проліферація й некрози*. До ознак анаплазії можна віднести також збільшення клітинної щільності пухлинної тканини, однак ця ознака не має самостійного значення й повинна сполучатися з вищевказаними змінами.

За відсутності всіх перерахованих ознак пухлина ставиться до I ступеня злоякісності, у разі наявності однієї ознаки (звичайно ядерна атипія) – до II, двох ознак (ядерна атипія й мітози) – до III, трьох і чотирьох – до IV ступеня.

Однак ця гістологічна система градації новоутворень застосовна винятково до астроцитарних пухлин і то не до всіх. З її допомогою розмежують новоутворення, які можуть бути **морфологічним відображенням** етапів **пухлинної** прогресії: дифузно-інфільтративні астроцитомі (фібрилярна, протоплазматична, гістіоцитарна) – I і II ступені, анапластична астроцитом – III, гліобластома – IV ступінь. Градація інших форм астроцитарних пухлин (пілоцитарна астроцитом, плеоморфна ксантоастроцитом, субепендимарна гігантоклітинна астроцитом), а також інших нейроепітеліальних і менінготеліальних новоутворень заснована переважно на ретроспективному клініко-морфологічному аналізі їх біологічної поведінки. Однак виявлені в цих пухлинах мітози (особливо атипові) також розглядаються як одна з основних ознак злоякісності [8; 9].

Гістологічний діагноз пухлин центральної нервової системи повинен містити вказівку на ступінь злоякісності.

Недостатність наявної системи визначення ступеня злоякісності пухлин центральної нервової системи очевидна. Практика показала, що на підставі тільки гістологічних ознак новоутворень можна лише приблизно судити про їхню біологічну поведінку. Тому зараз іде активна розробка нових підходів у визначенні прогнозу захворювання і ступеня злоякісності з урахуванням результатів молекулярно-біологічних досліджень, виявлення проліферативних маркерів і факторів росту [7; 10; 11].

Лікування злоякісних пухлин ЦНС – складний мультидисциплінарний процес, який включає у себе імуногенетичні дослідження, етапи нейрохірургічного лікування, проведення хіміо- та променевої терапії. Причому стратегія лікування залежить не тільки від гістологічної структури пухлини, але й від віку дитини, наявності локальної чи розповсюдженої пухлини, а також від локалізації пухлинних вогнищ у структурах головного та спинного мозку.

Захворюваність дитячого населення Харківського регіону у 2015–2020 рр. коливалася в межах 2,59–1,18 на 100 тисяч дитячого населення, у 2021 році становила 2,36 на 100 тисяч.

Первинний діагностичний етап та етап хірургічного лікування діти отримували у різних нейрохірургічних клініках:

- дитячому нейрохірургічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. Мещанінова;
- нейрохірургічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні;
- Інституті неврології, психіатрії та наркології (м. Харків);
- Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України (м. Київ);
- Інституті нейрохірургії ім. акад. Н.М. Бурденко МОЗ РФ (м. Москва);
- зарубіжних клініках.

Етап хіміотерапевтичного лікування проводився у відділенні дитячої онкології КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1» м. Харкова.

Протягом 2015–2020 років у відділення дитячої онкології звернулися

69 дітей зі злоякісними пухлинами ЦНС. Кількість пацієнтів у різні роки коливалася від 2 до 11 осіб.

Структура пухлин ЦНС була така: астроцитом – 21 випадок (30,4%), медулобластома – 16 випадків (23,2%), гліома – 12 випадків (15,9%), епендимом – 7 випадків (10,1%), герміном – 5 випадків (7,2%), супратенторіальна примітивна нейроектодермальна пухлина – 5 випадків (7,2%), поодинокі випадки хоріоїдкарциноми, атипової тератоїд-рабдоїдної пухлини.

У нашій практиці траплялися клінічні випадки, коли пухлини інших типів тканин та метастатичні форми різних пухлин імітували пухлини центральної нервової системи та вводили в оману нейрохірургів, але мультидисциплінарний підхід в обстеженні та проведенні

діагностики дозволяли уникнути помилок у виборі тактики лікування.

Визначення обсягу та інтенсивності хіміотерапевтичного лікування проводилося відповідно до клінічних протоколів:

– НІТ-2000, НІТ МЕД-2017 (медулобластома, епендиміома, примітивна нейроектодермальна пухлина);

– SIOP-LGG 2004 (гліоми I–II ступенів злоякісності);

– «Клінічні протоколи лікування солідних опухолей у дітей», що затверджені Наказом МОЗ України від 28.08.09 р. № 649 «Клінічний протокол лікування опухолей центральної нервової системи у дітей»;

– «Доповнення до Клінічного протоколу лікування солідних опухолей у дітей», затвердженого Наказом МОЗ України від 23.07.10 р. № 618 «Клінічний протокол лікування гліальних опухолей ЦНС (астроцитом, гліобластома, олігодендрогліома)».

– СРТ-SIOP-2000 (хоріоїдкарцинома);

– АТ|RT-2004 «Комплексне лікування атипичної тератоїд-рабдоїдної пухлини у дітей».

Програми лікування, які ми використовуємо у такої групи хворих, передбачали проведення етапів комбінованого хіміо-променевого лікування.

Радіотерапія проводилася в Інституті медичної радіології ім. Григор'єва на лінійному прискорювачі електронів Clinical-600. 21 пацієнту зі злоякісними пухлинами ЦНС надано цей вид допомоги. Діти перебували під наглядом у відділенні дитячої онкології та паралельно з прийомом хіміопрепаратів відвідували сеанси опромінення.

Після проходження всіх клінічних етапів із 69 пацієнтів були живі 49 дітей, яких ми спостерігали до виповнення їм 18-річного віку.

Летальність з результатом коливалася від 60 до 12,5 на 100 звернень у різні роки і у середньому становила 37,9 на 100 звернень.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Білецький В.Є. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bondar H.V., Shevchenko A.I., Halaichuk I.I. (redaktery). Onkolohiia : pidruchnyk. № 2, Kyiv, 2013, 520 s. [in Ukrainian].
2. Rumiantsev A.H., Samochatova E.V. (redaktery). Hematolohyia/onkolohyia detskoho vozrasta. Moskva, 2019, 792 s. [in Russian].
3. Rykov M.D., Poliakov V.H. (redaktery). Detskaia onkolohyia. Moskva, 2021, 684 s. [in Russian].
4. Belohurova M.B. Detskaia onkolohyia. Sankt-Peterburh, 2018, 351 s. [in Russian].
5. Durnov L.A., Holdobenko H.V. (redaktery). Detskaia onkolohyia. Moskva, 2006, 608 s. [in Russian].
6. Rumiantsev A.H., Heraskyn A.V. (redaktery). Dyahnostyka y lechenye solydneykh opukholei u detei. Moskva, 2019, 172 s. [in Russian].
7. Dudnichenko O.S., Klymniuk H.I. (redaktery). Dytiacha onkolohiia. Kharkiv, 2013, 410 s. [in Ukrainian].
8. Seniutovych R.V., Unhurian V.P., Hnatiuk M.H. (redaktery). Dytiacha onkolohiia. Chernivtsi, 2018, 256 s. [in Ukrainian].
9. Lanzkowsky P. (Editor). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th Edition, Elsevier Inc, 2020, 1027 p.
10. Pizzo F.A., Poplack D.G. (editors). Principles and practice of Pediatric Oncology. Lippincott, 2019, 1531 p.
11. Bailey S., Skinner R. (editors). Pediatric Hematology and Oncology. Oxford University Press, 2019, 598 p. DOI: 10.1093/med/9780199299676.001.0001.

Дербак Марія Антонівна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри факультетської терапії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
mariana.derbak@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>
м. Ужгород, Україна

Воробець Віра Василівна,
асистент кафедри мікробіології вірусології з курсом інфекційних хвороб
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
vira.vorobets@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-3115-9327>
м. Ужгород, Україна

Клінічні та біохімічні аспекти хронічного гепатиту С за умови дисбіозу кишківника

Вступ. У разі тривалого перебігу дисбіозу (ДБ) кишківника збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), холестаза, печінково-клітинна дисфункція та дискінетичні порушення біліарного тракту. За даними різних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50% пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС). Наявність НАЖХП у хворих на ХГС сприяє виникненню та подальшому прогресуванню фіброзу від початкових стадій до цирозу печінки протягом короткого часу.

Мета дослідження – вивчити клініко-біохімічні особливості перебігу ХГС в умовах дисбіозу кишківника.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 142 хворих на ХГС. Контрольну групу становили 20 здорових осіб. Діагноз ХГС був поставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до HCV методом імуноферментного аналізу, а також виявленням у крові RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Усім хворим визначали функціональний стан печінки за рівнем активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), кон'югованого білірубину, гамаглутамілтрансептидази (ГГТП), оцінювали трофологічний статус та проводили мікробіологічне дослідження випорожнень. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використали неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс. Отримані результати дозволили всіх хворих поділити на дві групи: 1 група (n= 84) хворих на ХГС +ДБ та 2 група (n= 58) хворих на ХГС без ДБ кишківника.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США).

Результати досліджень. Встановлено, що ДБ кишківника мали 59,2% (84 із 142) хворих на ХГС, причому 52 із них мали підвищену масу тіла, що становило 61,9%. Клінічні прояви порушень мікробіоценозу кишківника у 58 пацієнтів полягали у домінуванні закрепів (69%) та мінімізації типового діарейного синдрому у 26 осіб (31%). Велика кількість хворих на ХГС із ДБ кишківника (82,1%) скаржилася на зниження працездатності, головний біль, подавлений настрій та порушення сну, що підтверджувало наявність астеновегетативного синдрому. Аналіз біохімічних показників продемонстрував, що у пацієнтів з ХГС за умови ДБ кишківника переважає синдром холестазу, що доводить достовірно вищі рівні загального білірубину, ЛФ і ГГТП, порівняно з пацієнтами без ДБ ($p<0.05$). Також у хворих на ХГС за наявності ДБ кишківника у 3,5 рази ($p<0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без ДБ, що характеризує синдром цитолізу. У хворих на ХГС з ДБ кишківника у 1,6 рази частіше, ніж у хворих без ДБ, зареєстровано стеатоз S1-2 ступеня, та у 2,4 рази частіше S2-3. Запалення за різних ступенів стеатозу печінки у 2 рази частіше виявлено у хворих на ХГС з ДБ, ніж у хворих без ДБ. Встановлено, що у хворих на ХГС поєднаний з ДБ кишківника у 3,6 рази частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3 та F3-4) порівняно із хворими тільки з ХГС (53,6% проти 24,1% та 11,9% проти 3,4% $p<0,05$).

Висновки. Дисбіоз кишківника частіше реєструється у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла та характеризується атипичним перебігом з переважанням закрепу (у 69% хворих).

У хворих на ХГС за умов ДБ кишківника частіше спостерігаються диспептичний, астеновегетативний та холестатичний синдром, а також висока активність АЛТ і АСТ порівняно з пацієнтами без ДБ. За даними Фібромаксу, у хворих на ХГС з ДБ кишківника у 2,4 рази частіше реєструється стеатоз печінки 2–3 ступеня (S2-3) та стеатогепатит (N2), що характеризує наявні метаболічні порушення.

Ключові слова: закреп, холестатичний синдром, стеатоз печінки, підвищена маса тіла.

Derbak Mariia Antonivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

Vorobets Vira Vasylivna, Assistant at the Department of Microbiology and Virology with the course of infectious diseases, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", vira.vorobets@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3115-9327>, Uzhhorod, Ukraine

Clinical and biochemical aspects of chronic hepatitis in the conditions of intestinal dysbiosis

Abstract. Prolonged intestinal dysbiosis (DB) increases the risk of developing metabolic liver diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), cholestasis, hepatocellular dysfunction and dyskinetic disorders of the biliary tract. According to various studies, hepatic steatosis is observed in almost 50% of patients with chronic hepatitis C (HCV).

The presence of NAFLD in patients with CHC contributes to the onset and further progression of fibrosis from the initial stages to cirrhosis of the liver within a short time.

The purpose of the research is to study the clinical and biochemical features of the course of chronic HCV in the conditions of intestinal dysbiosis.

Materials and methods. There were 142 patients with chronic HCV under observation. The control group consisted of 20 healthy people. The diagnosis of chronic HCV was made according to the International Classification of Diseases of the 10th revision and confirmed by the detection of total IgG antibodies to HCV by enzyme-linked immunoassay, as well as the detection of RNA-HCV in the blood by polymerase chain reaction. All patients were determined the functional state of the liver by the level of activity of alanine and asparagine aminotransferases (ALT, AST), alkaline phosphatase (AP), conjugated bilirubin, gammaglutamyl transpeptidase (GGTP), trophological status was assessed and a microbiological study of feces was performed. To determine the degree of steatosis and fibrosis of the liver, a non-invasive diagnostic method – FibroMax was used. The obtained results allowed to divide all patients into two groups: 1 group (n = 84) of patients with chronic HCV + dysbiosis DB and 2 group (n = 58) of patients with chronic HCV without dysbiosis of the intestine.

The analysis and processing of the patients' examination results were carried out using the Statisticsfor Windows v.7.0 computer program (StatSoftInc, USA).

Results and Discussion. It was found that the intestinal dysbiosis had 59.2% (84 out of 142) of patients with chronic HCV, and 52 of them had increased body weight, which was 61.9%. Clinical manifestations of intestinal microbiocenosis disorders in 58 patients were predominant constipation (69%) and minimization of typical diarrheal syndrome in 26 people (31%). A large number of patients with chronic HCV with the intestinal dysbiosis (82.1%) complained of decreased ability to work, headaches, depressed mood and sleep disorders, which confirmed the presence of asthenovegetative syndrome. Analysis of biochemical indicators demonstrated that cholestasis syndrome prevails in patients with chronic HCV in the conditions of intestinal dysbiosis, proving significantly higher levels of total bilirubin, AP and GGTP, compared with patients without dysbiosis ($p < 0.05$). Also, in patients with chronic HCV, in conditions of intestinal dysbiosis in 3.5 times ($p < 0.001$) were more often detected increased levels of liver enzyme activity (ALT, AST, GGTP), compared to patients without dysbiosis, which characterizes the cytolysis syndrome. In patients with chronic HCV with intestinal dysbiosis, in 1.6 times more often than in patients without dysbiosis, steatosis of the S1-2 degree was registered, and in 2.4 times more often S2-3. Inflammation in different degrees of hepatic steatosis in 2 times more common in patients with chronic HCV with dysbiosis than in patients without dysbiosis. It was found that in patients with chronic HCV combined with intestinal dysbiosis deep stages of liver fibrosis (F2-3 and F3-4) are registered in 3.6 times more often compared to patients only with chronic HCV (53.6% vs. 24.1% and 11, 9% vs. 3.4% $p < 0.05$).

Conclusions. Intestinal dysbiosis is more often recorded in patients with chronic HC with increased body weight and is characterized by an atypical course, in the predominance of constipation (in 69% of patients).

In patients with chronic HCV in the conditions of intestinal dysbiosis dyspeptic, asthenovegetative and cholestatic syndrome, as well as high activity of ALT and AST are more often observed, compared to patients without dysbiosis. According to Fibromax, patients with CHC with intestinal dysbiosis are in 2.4 times more likely to have hepatic steatosis of 2–3 degree (S2-3) and steatohepatitis (N2,) which characterizes the existing metabolic disorders.

Key words: constipation, cholestatic syndrome, hepatic steatosis, increased body weight.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини, що зумовлено його значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, високим рівнем хронізації, ризиком розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, відсутністю специфічної профілактики [1]. За даними експертних оцінок ВООЗ, кількість інфікованих вірусом гепатиту С становить 325 млн осіб, а кількість хворих, що вмирають щороку внаслідок цієї патології, сягає 1,4 млн осіб (ВООЗ, 2019). Тому соціальна і медична значущість цієї патології зумовлює її інтенсивне вивчення [2; 3].

Виявлення клінічних ознак, характерних для раннього дисбіозу (ДБ) кишківника у хворих на ХГС, є складним завданням, тому що на тлі поліморбідності, властивої цьому контингенту хворих, відбуваються нашарування та маскування різних клінічних симптомів, що не дозволяє чітко віддиференціювати клінічну картину однієї конкретної патології [4; 5].

У разі тривалого перебігу ДБ кишківника збільшується ризик розвитку метаболічних захворювань печінки, таких як неалкогольна жирова хвороба

печінки (НАЖХП), холестаз, печінково-клітинна дисфункція та дискінетичні порушення біліарного тракту [6; 7]. За даними різних досліджень, стеатоз печінки спостерігається майже у 50% пацієнтів з ХГС [8]. Наявність НАЖХП у хворих на ХГС сприяє виникненню та подальшому прогресуванню фіброзу від початкових стадій до цирозу печінки протягом короткого часу. З одного боку, сам вірус гепатиту С має пряму цитотоксичну дію на печінку та генотип-специфічним шляхом зумовлює її жирове переродження. З іншого – наявність таких чинників ризику, як інсулінорезистентність, цукровий діабет, ожиріння, дисбіоз кишечника, ведуть до самостійного формування НАЖХП, яка впливає на розвиток некробіотичного процесу в печінковій тканині та веде до прогресування фіброзу [9; 10].

Мета дослідження – вивчити клініко-біохімічні особливості перебігу ХГС в умовах дисбіозу кишківника.

Об'єкт і методи дослідження. Під спостереженням перебували 142 хворих на ХГС. Чоловіків було 47,8% (65), жінок – 54,2% (77). Контрольну групу становили 20 здорових осіб. Діагноз ХГС був поставлений згідно

з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до HCV методом імуноферментного аналізу, а також виявленням у крові RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем активності аланінової та аспарагінової амінотрансфераз (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), коньюгованого білірубину, гама-глутамілтранспептидази (ГГТП). Визначали ліпідний спектр крові: загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ). Усім хворим проводились УЗО органів черевної порожнини. Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використали неінвазивний метод діагностики – ФіброМакс, який включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест. Хворим проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками. Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ).

Стан мікробіоцинозу кишки визначали шляхом мікробіологічного дослідження випорожнень. Для виявлення дисбіозу під час бактеріологічного обстеження проводили кількісний облік мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу засіяного матеріалу та ступінь його розведення. Ідентифікація культур проводилась на основі біохімічних тестів та системи «Ентеротест». Під час забору матеріалу всі хворі не мали гострих інфекційних захворювань, не отримували антибактеріальну, пре- або пробіотичну терапію. Відповідно до уніфікованої робочої класифікації дисбактеріозів (І.Б. Куваєва, К.С. Ладодо, 1991) виділяли 4 ступені дисбіотичних розладів кишки.

Отримані результати дозволили всіх хворих поділити на дві групи: I група (n= 84) хворих на ХГС +ДБ та 2 група (n= 58) хворих на ХГС без ДБ кишечника.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Отримані результати обстеження показали, що підвищену масу тіла (ПМТ) мали 89 хворих на ХГС і нормальну масу тіла (НМТ) – 53 особи. Встановлено, що ДБ кишечника мали 59,2% (84 із 142) хворих на ХГС. Необхідно зауважити, що 52 хворих із ДБ кишечника мали підвищену масу тіла, що становило 61,9%. Клінічні прояви порушень мікробіоценозу кишечника у 58 пацієнтів полягали у домінуванні закрепів (69%) та мінімізації типового діарейного синдрому у 26 осіб (31%) ($p < 0,001$). Переважанню закрепів сприяли не тільки ДБ кишечника, але й інші супутні фактори, такі як спосіб життя. Так, 35,4% пацієнтів були зайняті розумовою працею та вели малорухливий спосіб життя, 6,1% виконували роботу, яка була пов'язана із відрядженнями в некомфортних умовах, нерегулярне харчування відзначали 38,1% (32/84) хворих, недостатнє вживання рослинної клітковини і рідини відзначили 16,7% (14/84) пацієнтів і лише 4,8% (4/84) вказували на самостійний прийом антибіотиків за 3 місяці до включення в дослідження. У 55 із 84 (65,5%) хворих спостерігалась кишкова дисфункція у вигляді зменшення кількості дефекацій, зміни консистенції калових мас, необхідність у додатковому напруженні та відчутті неповного випорожнення кишечника. Таких скарг у хворих на ХГС без ДБ не виявлено. Також 69 із 84 (82,1%) хворих скаржилася на зниження працездатності, головний біль, подавлений настрій та порушення сну, що підтверджувало наявність астеновегетативного синдрому. У хворих на ХГС без ДБ кишечника вищезазначені скарги відзначено у меншій кількості хворих (32 із 58), а саме у 55,2% (табл. 1).

Таким чином, клінічні прояви ДБ кишечника у пацієнтів з ХГС, за відсутності його класичного перебігу, полягають у домінуванні закрепу (у 69% хворих) та мінімізації типового діарейного синдрому ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Скарги хворих на ХГС

Клінічні прояви	Групи хворих	
	I ХГС+ДБ n=84 (абс./%)	II ХГС n=58 (абс./%)
закреп	58/69*	5/8,6
діарея	26/31	0
метеоризм	32/38,1*	10/17,3
кишкова дисфункція	55/65,5	0
періодичний свербіж шкіри	26/31,0*	5/8,6
біль у правому підребер'ї	27/32,1*	8/13,8
диспептичний синдром	52/61,9*	13/22,4
зниження апетиту	23/27,4	9/15,5
астеновегетативний синдром	72/85,7*	32/55,2
не мали скарг	12/14,3	26/44,8

Примітка. Достовірність різниці:* – порівняно із показником 2 групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Таке виражене статистично достовірне домінування дозволило нам виділити синдром констипації як основного, а нерідко і єдиного клінічного прояву *ДБ* кишківника, яке і послужило причиною виявлених зрушень та потребувало корекції. Вивчення клінічних проявів *ДБ* у хворих на ХГС виявило їхній зв'язок зі ступенем *ДБ*. Нами встановлено, що *ДБ* I ступеня мали 15 хворих, *ДБ* II ступеня – 36, III – 33 хворих і *ДБ* IV ст. не виявлено в жодного пацієнта.

У хворих на ХГС з *ДБ* III ст. достовірно частіше реєстрували періодичний дискомфорт з локалізацією внизу живота (30,3%), порівняно з пацієнтами з I та II ступенем *ДБ* (13,3% і 22,2%) відповідно. Наявність такої локалізації дискомфорту у хворих на ХГС, очевидно, пояснюється посиленням дисбіотичних процесів і порушенням функції кишківника. Підтвердженням цьому стала наявність достовірного зв'язку відчуття дискомфорту внизу живота з диспептичними проявами, такими як: нудота ($p=0,007$), метеоризм ($p=0,02$), зниження апетиту ($p=0,003$).

Наступною за частотою скаргою був метеоризм, який спостерігався у 32 (38,1%) хворих з *ДБ*. Частота метеоризму зростала на тлі прогресування *ДБ* та була однією зі стійких диспептичних скарг, що важко піддаються медикаментозній корекції у хворих на ХГС. Постійно метеоризм був присутній у 100% хворих із III ступенем *ДБ*, в осіб з II ступе-

нем турбував значно рідше (69,4%), і зовсім не реєструвався за I ступеня *ДБ*.

Аналізуючи стан пацієнтів, необхідно відзначити, що 85,9% (122 із 142) хворих мали інші скарги (гепатобіліарні): біль, важкість у правому підребер'ї, метеоризм, слабкість та швидку втому, частота яких переважала у осіб з ХГС+ПМТ. У хворих на ХГС поєднаний з *ДБ* спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому у 2,8 рази ($p<0,05$), болів у правому підребер'ї у 2,3 рази ($p<0,05$) та періодичного свербіжу шкіри в 3,6 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими на ХГС без *ДБ*. Велика кількість хворих, а саме 25 (29,8%), крім закріпів, скарг не висувала, що залишає поза увагою практикуючого лікаря можливість діагностики ранніх стадій *ДБ*. Наші дані співпадають із даними цілої низки науковців, якими доведено, що симптоми, пов'язані зі змінами у складі мікробної флори товстої кишки, спостерігаються доволі рідко, оскільки порушення в мікробіоценозі настають задовго до клінічних проявів [4; 5; 6; 7].

Аналіз біохімічних показників продемонстрував, що у пацієнтів з ХГС за умови *ДБ* кишківника переважає синдром холестазу, що доводять достовірно вищі рівні загального білірубину, ЛФ і ГГТП порівняно з пацієнтами без *ДБ* ($p<0,05$). Слід відзначити, що в групі пацієнтів з ХГС без *ДБ* ці показники були достовірно вищими ($p<0,05$) за показники контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Біохімічні показники у обстежених хворих на ХГС

Показник	Група		
	1 (n=84)	2 (n=58)	Контрольна (n=20)
Білірубін, мкмоль/л	37,8±3,4***	26,2±2,7**	14,8±1,2
АлАТ, мОд/л	118,4±10,5***	85,2±23,4**	20,3±2,4
АсАТ, мОд/л	75,3±6,2**	54,5±7,1**	15,3±1,7
ЛФ, Од/л	126,5±18,4***	84,6±9,5**	50,4±4,2
ГГТП, Од/л	77,6±8,4***	52,0±8,2**	22,3±2,8
ЗХ, ммоль/л	6,25±0,07**	4,94±0,06	4,33±0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,91±0,03**	1,14±0,05	1,39±0,07
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48±0,05*	2,4±0,06*	2,15±0,05
ТГ, ммоль/л	2,91±0,25*	1,78±0,05	1,6±0,04
АпоА1, г/л	0,74±0,01	0,86±0,03	0,95±0,05
АпоВ, г/л	2,18±0,01*	1,87±0,2	1,05±0,01

Примітка. Достовірність різниці: * – порівняно із показником 2 групи, ** – порівняно із показником групи контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p<0,05$).

Також у хворих на ХГС за наявності *ДБ* кишківника у 3,5 рази ($p<0,001$) частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без *ДБ*, що характеризує синдром цитолізу, та у 3,2 рази ЗХ та ЛПНЩ ($p<0,05$), що підтверджує негативний вплив *ДБ* кишківника на ліпідний обмін.

Аналізуючи ступені фіброзу печінки, встановлено, що у хворих з 1 генотипом ВГС в обох групах реєструвався достовірно частіше високий ступінь фіброзу, а ніж у хворих з 3 генотипом (56,0% і 25,0%

проти 33,3% і 16,7% $p<0,05$). У хворих з ХГС+*ДБ* за 1 генотипу у 2,2 рази частіше виявлено ступінь фіброзу печінки F2- F3 та F3- F4, ніж у хворих на ХГС без *ДБ*.

Необхідно зазначити, що виразність ступеня фіброзу печінки залежала не лише від генотипу ВГС, а і від наявності *ДБ* кишківника. Встановлено, що у хворих на ХГС поєднаний з *ДБ* кишківника у 3,6 рази частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3 та F3-4) порівняно із хворими тільки на ХГС (53,6% проти 24,1% та 11,9% проти 3,4% $p<0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Виразність фіброзу печінки у обстежених хворих

Стадія фіброзу	Група, (абс./%)					
	1 (n=84) ХГС+ ДБ			2 (n=58) ХГС		
	1 генотип (n=75)	не 1 генотип (n=9)	всього (n= 84)	1 генотип (n=52)	не 1 генотип (n=6)	всього (n= 58)
F0-1	7/9,3	1/11,1	8/9,5	19 / 36,5	3 /50,0	22/37,9
F1-2	16/21,3	5/55,5*	21/25,0	18 /34,6	2 /33,3	20/34,5
F2-3	42/56*	3/33,3*	45/53,6*	13 /25,0	1 /16,7	14/24,1
F3-4	10/13,3*	0	10/11,9*	2 /3,8	0	2/3,4

Примітка. Достовірність різниці: * – порівняно із показником 2 групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Також хворі на ХГС за умов ДБ кишківника частіше мали вищий ступінь стеатозу печінки, аніж хворі без ДБ кишківника. Так, у хворих на ХГС з ДБ

кишківника у 1,6 раза частіше, ніж у хворих без ДБ, зареєстровано стеатоз S_{1-2} ступеня та у 2,4 раза частіше S_{2-3} (табл. 4).

Таблиця 4

Результати Фібромаксу у обстежених хворих

Показник		Групи хворих	
		1 гр (n=84)	2 (n=58)
Ступені фіброзу FibroTest	F_{0-1}	8/9,5	22/37,9
	F_{1-2}	21/25,0	20/34,5
	F_{2-3}	45/53,6*	14/24,1
	F_{3-4}	10/11,9*	2/3,4
Ступені стеатозу SteatoTest	S_{0-1}	20/23.8	34/58.6
	S_{1-2}	40/47.6*	17/29.3
	S_{2-3}	24/28.6*	7/12.1
Запалення при метаболічних порушеннях Nash Test	N_{0-1}	34/40.5	41/70,7
	N_2	50/59.5*	17/29,3

Примітки: * – достовірні різниці між ступенями фіброзу, стеатозу, запалення ($p < 0,05$)

За результатами Фібромаксу Nash Test показав, що запалення у разі різних ступенів стеатозу печінки частіше виявлено у хворих з ДБ. Так, запалення 2 стадії (N_2) у 2,03 раза частіше виявлено у хворих на ХГС поєднаний із ДБ кишківника, ніж у хворих без ДБ.

Отже, нами підтверджено дані, які отримані іншими науковцями, що порушення мікробіоцинозу кишківника сприяють розвитку метаболічних захворювань печінки у хворих на ХГС [4; 5; 6].

Висновки. 1. Дисбіоз кишківника частіше реєструється у хворих на ХГС з підвищеною масою тіла та

характеризується атиповим перебігом, який полягає у переважанні закрепи (у 69% хворих).

2. У хворих на ХГС за умов ДБ кишківника частіше спостерігаються астеновегетативний, диспептичний та холестатичний синдром, а також висока активність патологічного процесу за рівнями печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами без ДБ.

3. Хворі на ХГС за умов ДБ кишківника, за даними Фібромаксу, у 2,4 раза частіше, ніж хворі без ДБ, мають стеатоз печінки 2–3 ступеня (S_{2-3}) та стеатогепатит (N_2), що характеризує наявні метаболічні порушення.

Перспективи подальших досліджень. Наступними дослідженнями є вивчення стану цитокінової ланки імунної системи та можливості лікування хворих на ХГС за умов ДБ кишківника.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Дербак М.А. – загальне керівництво роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті;

Воробець В.В. – ідея роботи, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. The remarkable history of the hepatitis C virus / Stanislas Pol, Sylvie Lagaye. *Genes Immun.* 2019 May; 20(5): 436–446. DOI: 10.1038/s41435-019-0066-z.
2. Awareness and Epidemiology of Chronic Hepatitis C Virus Infections in Florida Emmanuel Thomas 1, Wei-Han Cheng 2, Douglas E Dylla 2, Steven E Marx 2, Jana Carabino 2, Qingqing Xu. *Infect Dis Ther.* 2022 Feb; 11(1): 451–462. DOI: 10.1007/s40121-021-00578-5. Epub 2021 Dec 16.
3. Perez-Matute P. et al. Short-term effects of direct-acting antiviral agents on inflammation and gut microbiota in hepatitis C-infected patients. *Eur. J. In-tern. Med.* 2019. 67, 47–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.06.005>.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016; 64: 1388–402. PMID: 27062661. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
5. Wellhöner F. et al. Eradication of chronic HCV infection: Improvement of dysbiosis only in patients without liver cirrhosis. *Hepatology,* 2021. 74, 72–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31700>.
6. Ohtani N. & Kawada N. Role of the gut-liver axis in liver inflammation, fibro-sis, and cancer: A special focus on the gut microbiota relationship. *Hepatol. Commun.* 2019. 3, 456–470. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1331>.
7. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P., et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017; 152: 142–156, e2.
8. Mahale P., Engels E.A., Li R., Torres H.A., Hwang L.Y., Brown E.L., et al. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut.* 2018; 67: 553–561.
9. Bruno S., Di Marco V., Iavarone M., Roffi L., Crosignani A., Calvaruso V., et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol.* 2016; 64: 1217–1223.
10. D’Mello C., Swain M.G. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2017. 31: 73–94. DOI: 10.1007/7854_2016_37.
11. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 325–336.

Koteliukh Mariia Yuriivna,*PhD, postdoctoral researcher at the Department of Internal Medicine No. 2
and Clinical Immunology and Allergology named after academician L. T. Malaya,**Kharkiv National Medical University,**koteliukh@gmail.com**<https://orcid.org/0000-0001-6090-4835>**Kharkiv, Ukraine*

Relationship between parameters of adipokine and lipid profiles in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

Introduction. Nowadays, it becomes topical to search for methods of diagnosis and treatment for polymorbid patients. The importance of the study on pathophysiological mechanisms of acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) has been shown.

The aim of the study: to examine the relationship between adipokine and lipid profiles in AMI patients with the presence or absence of type 2 DM.

Material and methods. The study was conducted over a period from September 1, 2018 to December 31, 2020. A total of 134 patients with ST-segment elevation AMI in the presence or absence of type 2 DM aged 58.97 ± 7.92 years hospitalized in the intensive care unit of Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the branch "Center of Healthcare" were enrolled in the study. Group 1 included 74 patients with AMI and type 2 DM aged 59.42 ± 7.66 years. Group 2 (comparison group) comprised 60 patients with AMI without type 2 DM aged 58.42 ± 8.25 years. The control group consisted of 20 otherwise healthy individuals. Serum concentrations of fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) of patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were analyzed by peroxidase enzymatic method. Triglyceride (TG) levels were measured by enzymatic colorimetric method. The atherogenic index was calculated by the A.M. Klimov formula. The levels of very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were estimated by the Friedewald formula.

Results and discussion. The patients in Group 1 were found to have higher levels of serum TG in comparison with Group 2 patients ($p < 0.05$). In groups 1 and 2, there was an upward tendency in the levels of TC and LDL ($p > 0.05$), as well as a significant 4.04 and 2.92 times increase in VLDL, respectively, as compared to the control group ($p < 0.05$). The serum levels of FABP4 were significantly increased, while CTRP3 levels were decreased in AMI patients compared to those in otherwise healthy individuals ($p < 0.05$). In AMI patients with type 2 DM (group 1), an inverse correlation was found between FABP4 and VLDL ($r = 0.502$, $p < 0.05$), TG ($r = 0.596$, $p < 0.001$); between CTRP3 and TC ($r = -0.507$, $p < 0.05$), LDL ($r = -0.512$, $p < 0.05$). In patients with AMI (group 2), an inverse correlation was revealed between FABP4 and VLDL ($r = 0.453$, $p = 0.006$), TG ($r = 0.439$, $p = 0.009$); between CTRP3 and TC ($r = -0.413$, $p = 0.001$), LDL ($r = -0.429$, $p = 0.01$).

Conclusions. The characteristics of changes in the FABP4 and CTRP3 serum levels are evidence of an adipokine metabolism imbalance in AMI with the presence or absence of type 2 DM, indicating a metabolic shift in this patient category. The relationship between lipid profile markers and FABP4 and CTRP3 may indicate the influence of the latter on lipid metabolism.

Key words: adipokines, biomarkers, lipids, comorbidity, metabolism.

Котелюх Марія Юріївна, кандидат медичних наук, докторант кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Харківський національний медичний університет, koteliukh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6090-4835>, м. Харків, Україна

Взаємозв'язок між показниками адипокінового та ліпідного профілю у пацієнтів на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

Вступ. Сьогодні ведуться наукові пошуки щодо діагностики та лікування хворих із поліморбідним фоном. Доведено важливість дослідження патофізіологічних механізмів гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у хворих із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Мета дослідження: дослідити взаємозв'язок між ліпідним та адипокіновим профілем у хворих на ГІМ за умов наявності та відсутності ЦД 2 типу.

Матеріал та методи. Дослідження проведено з 1 вересня 2018 року по 31 грудня 2020 року. На базі відділення інтенсивної терапії Державної установи «Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця» було обстежено 134 пацієнтів на ГІМ з елевацією сегменту ST за умов наявності та відсутності ЦД 2 типу віком $58,97 \pm 7,92$ років. Першу групу склали 74 хворих на ГІМ та ЦД 2 типу віком $59,42 \pm 7,66$ років. До другої групи (група порівняння) увійшло 60 пацієнтів на ГІМ без ЦД 2 типу віком $58,42 \pm 8,25$ років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Визначення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти 4 (FABP4) and C1q/TNF – асоційованого білка 3 (CTRP3) у сироватці крові пацієнтів проведено імуноферментним методом. Визначення у сироватці крові загального холестерину (ЗХС) та ліпопротеїдів високої щільності відбувалося пероксидазним методом. Вміст тригліцеридів (ТГ) визначено ферментативним колориметричним методом. Коефіцієнт атерогенності розраховано за формулою А.М. Клімова. Рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) визначено за формулою Фрідевальда.

Результати досліджень та їх обговорення. Було встановлено, що хворі 1 групи відрізнялись більш високими рівнями в сироватці крові ТГ у порівнянні з хворими 2 групи ($p < 0,05$). У групі 1 та 2 відзначалася тенденція до зростання ЗХС та ЛПНЩ ($p > 0,05$) та

достовірне збільшення у 4,04 та 2,92 рази ЛПДНЩ порівняно із групою контролю ($p < 0,05$). Встановлено вірогідне збільшення FABP4 та зниження CTRP3 у крові хворих на ГІМ на фоні ЦД 2 типу в порівнянні з хворими на ГІМ без ЦД ($p < 0,05$). У пацієнтів із ГІМ та ЦД 2 типу (1 група) була виявлена зворотня кореляція між FABP4 та ЛПДНЩ ($r = 0,502$, $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,596$, $p < 0,001$); між CTRP3 та ЗХС ($r = -0,507$, $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = -0,512$, $p < 0,05$). У пацієнтів із ГІМ (2 група) була виявлена зворотня кореляція між FABP4 та ЛПДНЩ ($r = 0,453$, $p = 0,006$), ТГ ($r = 0,439$, $p = 0,009$); між CTRP3 та ЗХС ($r = -0,413$, $p = 0,001$), ЛПНЩ ($r = -0,429$, $p = 0,01$).

Висновки. Особливості змін вмісту FABP4 та CTRP3 говорять про дисбаланс в адипокіновому обміні при ГІМ за наявності та відсутності ЦД 2 типу, що свідчить про метаболічний зсув у даній категорії хворих. Взаємозв'язок між FABP4, CTRP3 та показниками ліпідного профілю може стверджувати про вплив цих маркерів та ліпідний обмін.

Ключові слова: адипокіни, біомаркери, ліпіди, коморбідність, метаболізм.

Introduction. The prevalence of non-communicable diseases such as cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM) has reached epidemic proportions and is continuing to grow worldwide. Nowadays, comorbid and polymorbid patients need an integrated approach to diagnosis and treatment. Significantly increasing levels of type 2 DM are driving a global incidence which is set to increase of 9.9% from its present level by 2045 [1]. Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of death in patients with type 2 DM. The mortality rate from coronary heart disease (CHD) was 8.9 million cases around the world in 2019 according to the World Health Organization [2].

Atherosclerotic lesions of the coronary arteries coupled with lipid profile dysregulation are the main cause of AMI. Hyperlipidemia is known to develop in type 2 DM [3]. A 20-fold increase in the probability of heart attack among diabetic patients has been reported in the presence of high levels of triglycerides (TG) and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol [4].

Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) and C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) are state of the art biomarkers of adipokine profile involved in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism [5; 6]. There data that elevated levels of circulating FABP4 was associated with type 2 DM and CVD as well as higher rates of CVD-related mortality [7]. FABP4 serum levels were significantly greater in patients with progressive subclinical atherosclerosis compared with those in individuals without it [8]. Serum CTRP3 concentrations were significantly lower in patients with acute coronary syndrome (ACS) or stable angina compared to those in control subjects [9]. In an experimental model of type 2 DM, globular C1q-like domain serum levels of CTRP3 and endothelial function were significantly lower as compared to those in controls [10]. CTRP3 may promote the phenotypic conversion of monocytes into anti-inflammatory macrophages post-AMI [11]. But nonetheless, the effect of energy homeostasis markers on lipid metabolism in AMI patients with the presence of type 2 DM is the matter to be addressed.

It is known that impaired metabolism associated with type 2 DM induces considerable shifts in metabolic pathways in AMI patients, and it becomes evident that levels of various biologically active compounds, including adipokines, are affected in the human body, that needs to be further studied.

The aim of the study: to examine the relationship between adipokine and lipid profiles in AMI patients with the presence or absence of type 2 DM.

This study is a part of the scientific-research works of the Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical

Immunology and Allergology named after academician L. T. Malaya "Ischemic heart disease in polymorbidity: pathogenetic aspects of development, course, diagnostic and improvement of treatment", No. 0118U000929, valid term 2017 – 2019 and "Prediction of the course, improvement of diagnosis and treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension in patients with metabolic disorders", No. 0120U102025, valid term 2020 – 2022.

Material and methods. The study was conducted over a period from September 1, 2018 to December 31, 2020. A total of 134 patients with ST-segment elevation AMI (STEMI) in the presence or absence of type 2 DM aged 58.97 ± 7.92 years hospitalized in the intensive care unit of Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the branch "Center of Healthcare" of Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway" were enrolled in the study.

The main group (group 1) included 74 patients with AMI and type 2 DM with a mean age of 59.42 ± 7.66 years. The comparison group (group 2) comprised 60 patients with AMI without type 2 DM aged 58.42 ± 8.25 years. The control group consisted of 20 otherwise healthy individuals.

All the studies were carried out after members consented to take part in the study (a written informed consent to relevant diagnostic and treatment procedures was obtained from all the patients), and methods for that were in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983, the Convention on Human Rights and Bio-medicine developed by the Council of Europe and Ukrainian legislation.

STEMI was diagnosed based on clinical, instrumental and laboratory data, according to the criteria proposed by the Expert Consensus of the European Society of Cardiology [10]. Diagnosis and management of type 2 DM were performed following the recommendations of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (2018, 2019) [11; 12].

The inclusion criteria were the presence or absence of type 2 DM in patients with STEMI.

The exclusion criteria were type 1 DM, non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), COVID-19, autoimmune diseases, pituitary and hypothalamic diseases, thyroid disease, symptomatic hypertension, valvular heart disease, chronic heart failure (CHF) FC IV to myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, severe liver and renal dysfunction, severe anemia, malignancy.

All diagnostic tests were performed in the Biochemical Department of the Central Research Laboratory of Kharkiv

National Medical University. Blood serum samples were collected from the patients on 1 day and stored at -80 °C. Serum concentrations of FABP4 and CTRP3 of patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using an analyzer “Labline-90” (Austria) with commercial test-systems “Human FABP4” (Elabscience, USA) and Human CTRP3 (Aviscera Bioscience Inc, USA) following the manufacturers’ instructions, respectively. Serum total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were analyzed by peroxidase enzymatic method with assay kits “Human Cholesterol Liquicolor” (Germany) and “HDL Cholesterol liquicolor” (Germany), respectively. Triglyceride (TG) levels were measured by enzymatic colorimetric method using an assay kit “Triglycerides GPO” produced by “Human” company (Germany). The atherogenic index (AI) was calculated by the standard A.M. Klimov formula. The levels of very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were estimated by the Friedewald formula.

The results of patient examination were analyzed and assessed using a statistical software suite IBM SPSS, ver-

sion 27.0, (IBM Inc., USA, 2020) and employing parametric methods to calculate the results obtained. Significant differences between the means of normally distributed numerical parameters were compared statistically using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni correction for multiple comparisons. Correlations between parameters were quantified by the Pearson correlation coefficient (r). A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results and discussion.

For achieving the aim of this study, the parameters of lipid and adipokine profiles in diabetic and non-diabetic patients in the presence of AMI were assessed and compared with the control group (Fig. 1 and 2). There was an upward tendency in the lipid profile (TC, LDL), except for HDL, among both group 1 and 2 patients as compared with the control group ($p > 0.05$). Hypertriglyceridemia was dominated among patients with AMI and concomitant type 2 DM ($p < 0.05$). In groups 1 and 2, there was a significant 4.04 and 2.92 times increase in VLDL, respectively, in comparison to the control group ($p < 0.05$).

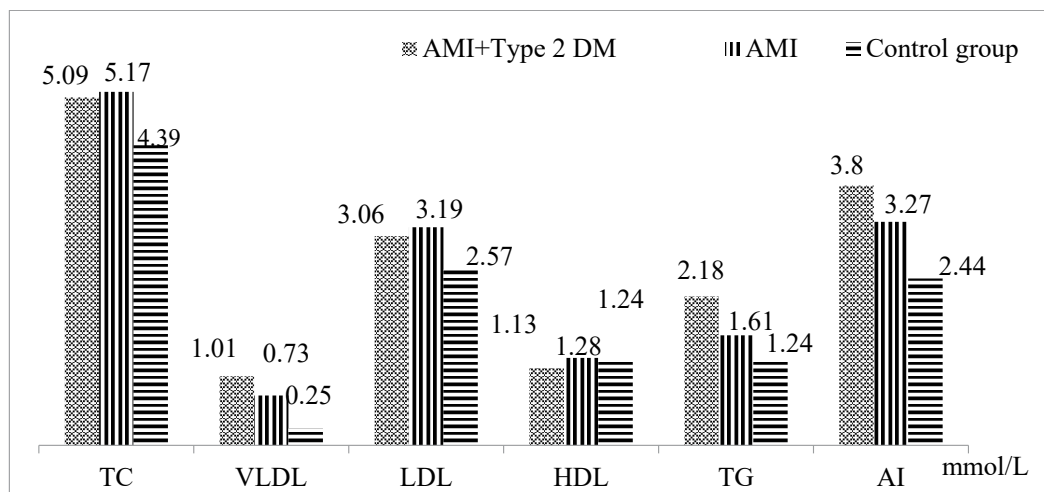


Fig. 1. Parameters of blood lipid profile

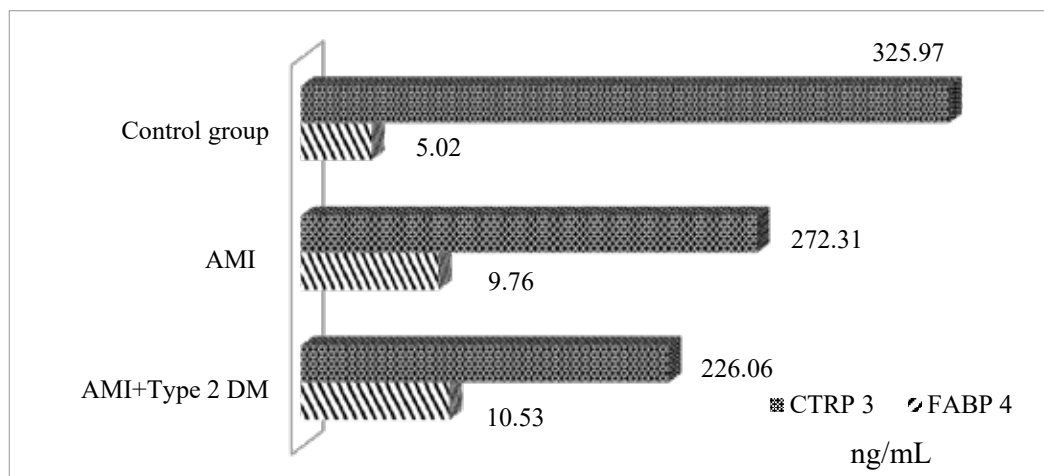


Fig. 2. Parameters of adipokine profile markers

In groups 1 and 2, the serum levels of FABP4 were 2.1 and 1.94 times increased, respectively, compared to those

in otherwise healthy individuals ($p < 0.001$) (Fig. 2). Meanwhile, there were no significant differences in FABP4 serum

levels between groups 1 and 2 ($p > 0.05$). The CTRP3 serum levels were 30.65% and 16.46% lower in groups 1 and 2, respectively, as compared to those in the control group ($p < 0.001$). AMI patients with type 2 DM were revealed with 16.98% lower CTRP3 concentrations compared with patients without type 2 DM ($p < 0.001$).

In AMI patients with type 2 DM (group 1), an inverse correlation was found between FABP4 and VLDL ($r = 0.502$, $p < 0.05$), TG ($r = 0.596$, $p < 0.001$); between CTRP3 and TC ($r = -0.507$, $p < 0.05$), LDL ($r = -0.512$, $p < 0.05$).

In patients with AMI (group 2), an inverse correlation was revealed between FABP4 and VLDL ($r = 0.453$, $p = 0.006$), TG ($r = 0.439$, $p = 0.009$); between CTRP3 and TC ($r = -0.413$, $p = 0.001$), LDL ($r = -0.429$, $p = 0.01$).

There is also some evidence pointing out that FABP4 serum levels are significantly elevated during the early hours after onset of AMI and are robustly increased in out-of-hospital cardiac arrest survivors, probably due to rapid lipolytic release of FABP4 from epicardial fat owing to adrenergic overdrive which is characteristic of acute

CVD [14]. Significantly lower plasma CTRP3 concentrations were observed in patients with coronary artery disease (CAD) and type II DM in comparison with nonCAD controls [15].

Conclusions. The significant difference has been found in adipokine profile parameters between groups of patients with AMI in the presence or absence of type 2 DM and the control group. There were signs of affected lipid and adipokine metabolism in the group with comorbidity, which were evidenced by the upward tendency in serum VLDL, TG, FABP4 and decreased CTRP3. Deterioration of adipokine metabolism markers was revealed in the group of patients with AMI. These facts may indicate the influence of FABP4 and CTRP3 on lipid profile both in the presence and absence of type 2 DM.

A better understanding of the potential mechanisms of AMI development and course with comorbid conditions may suggest important prospective therapeutic targets for AMI treatment.

Conflicts of interest: the author reports no conflict of interest in the study conduction and this paper preparation.

Funding information. The author has no any form of rewards influencing the results of the work to declare.

Personal contribution of the author: M. Yu. Koteliukh – idea, purpose, collection of research material, analysis of the results, preparation of the text of the article.

REFERENCES

- Cui J, Liu Y, Li Y, Xu F, Liu Y. Type 2 diabetes and myocardial infarction: recent clinical evidence and perspective. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021; 8: 644189. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.644189>.
- Newsletter Top 10 causes of death in the world. WHO. December 9, 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Pasiyeshvili L.M., Marchenko A.S., Zagrebelska A.V., Malyk N.V., Karaya OV Rol ozhyrnyya ta osoblyvostey topografiyi zhyrovoyi tkanyny v perebigu tsukrovogo diabetu 2-go typu [The role of obesity and features of adipose tissue topography in the course of diabetes mellitus in type 2]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny*. 2021; 4: 147–150. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i4.12480> (in Ukrainian).
- Tahir A., Martinez PJ., Ahmad F., Fisher-Hoch SP., McCormick J., Gay JL., et al. An evaluation of lipid profile and pro-inflammatory cytokines as determinants of cardiovascular disease in those with diabetes: a study on a Mexican *American cohort*. *Scientific reports*. 2021; 11: 2435. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81730-6>.
- Furuhashi M. Fatty acid-binding protein 4 in cardiovascular and metabolic diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2019; 26(3): 216–232. DOI: <https://doi.org/10.5551/jat.48710>.
- Si Y., Fan W., Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2020; 22(6): 22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00840-0>.
- Lee CH., Lui D., Lam K. Adipocyte fatty acid-binding protein, cardiovascular diseases and mortality. *Frontiers in immunology*. 2021; 12: 589206. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.589206>.
- Xiao Y., Xiao X., Xu A., Chen X., Tang W., Zhou Z. Circulating adipocyte fatty acid-binding protein levels predict the development of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2018; 32(12): 1100–1104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.09.001>.
- Mourilhe-Rocha R., Bittencourt M.I. CTRP-3 levels in patients with stable coronary artery disease and paroxysmal atrial fibrillation: a new potential biomarker in cardiovascular diseases. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2022; 118(1): 59–60. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210940>.
- Yan Z., Cao X., Wang C., Liu S., Li Y., Lu G., et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 improves microvascular endothelial function in diabetes through the AMPK/eNOS/NO signaling pathway. *Biochemical pharmacology*. 2022; 195: 114745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114745>.
- Zhu H., Ding Y., Zhang Y., Ding X., Zhao J., Ouyang W., et al. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Experimental and therapeutic medicine*. 2020; 19(3): 2243–2251. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467>.
- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018; 39(2): 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018; 61(12): 2461–2498. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

14. Obokata M., Iso T., Ohyama Y., Sunaga H., Kawaguchi T., Matsui H., et al. Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 2018; 7(6): 561–569. DOI: <https://doi.org/10.1177/2048872616683635>.
15. Kratochvilova H., Kasperova B.J., Lacinova Z., Lankova I., Trnovska J., Netuka I., et al. CTRP3, a Novel adipokine with anti-inflammatory and cardioprotective properties, in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2020; 69: 91-OR. DOI: <https://doi.org/10.2337/db20-91-OR>.

Кошурба Ілля Васильович,
медичний директор з неонатологічної допомоги,
Комунальне некомерційне підприємство
«Чернівецький обласний перинатальний центр»
illia.koshurba@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>
м. Чернівці, Україна

Чиж Микола Олексійович,
кандидат медичних наук, старший дослідник,
завідувач відділу експериментальної медицини,
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України
n.chizh@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>
м. Харків, Україна

Гладких Федір Володимирович,
доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
молодший науковий співробітник,
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України,
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
fedir.hladykh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>
м. Харків, Україна

Гастропротективна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування

Вступ. Своєчасне лікування та профілактика виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки має не тільки медичне та й соціальне значення. Як потенційний гастропротективний засіб нашу увагу привернув кріоконсервований екстракт плаценти людини, адже в літературних джерелах переконливо продемонстровано, що вказаний кріоекстракт нівелює ультрогенну дію нестероїдних протизапальних засобів, яка має схожий з виразковою хворобою механізм розвитку.

Мету дослідження – охарактеризувати гастропротективну активність кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактично-го режиму застосування на моделі спиртово-преднізолонного ураження шлунка у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 28 щурах-самцях масою 200–220 г. Ураження шлунка у щурів моделювали внутрішньошлунковим одноразовим введенням преднізолону (20 мг/кг), розчиненого у 80,0% етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини). Кріоекстракти плаценти вводили внутрішньом'язово у профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 5 днів до введення спиртово-преднізолонної суміші. Через 24 год. після введення суміші щурів виводили з експерименту та проводили оцінку розміру шлунка та наявність спайкових процесів з суміжними органами, слизову оболонку оцінювали макроскопічно за такими критеріями: наявність ерозій та геморагій, гіперемія, набряк та порушення складчастості. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, розраховували значення виразкового індексу.

Результати досліджень та їх обговорення. Введення спиртово-преднізолонної суміші викликає ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка у 100% щурів. Введення кріоекстракту плаценти призвело до значного ослаблення пошкоджуючої дії ультрогенної суміші на слизову оболонку, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження виразкового індексу у 7,4 ради відносно показників щурів контрольної групи. За виразністю противиразкової активності досліджуваний кріоекстракт за профілактичного режиму застосування статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищує аналогічний ефект езомепразолу.

Висновки. Профілактичне п'ятиденне введення кріоконсервованого екстракту плаценти супроводжується статистично вірогідною ($p < 0,05$) виразною гастропротективною дією на моделі спиртово-преднізолонного ураження шлунка у щурів.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, виразкова хвороба шлунка, противиразкова терапія, слизова оболонка шлунка, спиртово-преднізолонне ураження шлунка.

Koshurba Illia Vasylovych, Medical Director of Neonatology, Communal non-profit enterprise “Chernivtsi Regional Perinatal Center”, illia.koshurba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, Chernivtsi, Ukraine

Chyzh Mykola Oleksiiovych, Candidate of Medical Sciences (PhD), Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, n.chizh@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, Kharkiv, Ukraine

Hladkykh Fedir Volodymyrovych, Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care (Medicine), Junior Research Fellow, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», fedir.hladkykh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Kharkiv, Ukraine

Gastroprotective action of cryopreserved placenta extract under the prophylactic mode of administration

Introduction. Timely treatment and prevention of peptic ulcer of the stomach and duodenum is not only medical but also social. As a potential gastroprotective agent, our attention was drawn to the cryopreserved extract of human placenta, because the literature convincingly demonstrated that this cryoextract eliminates the ulcerogenic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which has a mechanism similar to peptic ulcer disease.

The aim of the study was to characterize the gastroprotective activity of cryopreserved placenta extract under the prophylactic regimen of use in the model of ethanol-prednisolone gastric lesions in rats.

Materials and methods. The study was performed on 28 male rats weighing 200–220 g. Gastric lesions in rats were simulated by intragastric single administration of prednisolone (20 mg/kg) dissolved in 80.0% ethanol (0.6 ml/100 g body weight). Cryoextracts of the placenta were administered intravenously in a prophylactic mode – 1 time per day for 5 days before the introduction of ethanol-prednisolone mixture. In 24 h. after administration of the mixture, rats were removed from the experiment and the size of the stomach (bloating) and the presence of adhesions with adjacent organs were evaluated macroscopically by the following criteria: erosions and hemorrhages, hyperemia, edema and mucosal fold disorders. For each group, the percentage of experimental animals was calculated according to these characteristics and the average value of their severity. The values of the ulcer index were calculated for each group.

Research results and their discussion. The introduction of ethanol-prednisolone mixture causes erosive ulcerative lesions of the gastric mucosa in 100% of rats. The introduction of cryoextract placenta significantly reduced the damaging effect of ulcerogenic mixture on the mucous membrane, advice on the performance of control rats. The severity of antiulcer activity of the studied cryoextract in the prophylactic mode of use is statistically significantly ($p < 0.05$) exceeds the similar effect of esomeprazole.

Conclusions. Prophylactic five-day administration of cryopreserved placenta extract is accompanied by a statistically significant ($p < 0.05$) marked gastroprotective effect in a model of ethanol-prednisolone gastric lesions in rats.

Key words: cryopreserved placenta extract, gastric ulcer, antiulcer therapy, gastric mucosa, ethanol-prednisolone gastric lesions.

Вступ. Попри певне зниження частоти та поширеності виразкової хвороби в кінці минулого століття, ця патологія, як і раніше, залишається одним із найпоширеніших захворювань органів травлення. Загострення виразкової хвороби пов'язані із втратою працездатності, зокрема серед осіб молодого віку, а у низці випадків, через рецидивний перебіг чи розвиток ускладнень, це захворювання призводить до інвалідизації. Саме тому ефективне та своєчасне лікування та профілактика виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки має не тільки медичне, а й соціальне значення [1; 8; 12; 14]. У якості потенційного гастропротективного засобу нашу увагу привернув кріоконсервованний екстракт плаценти (КЕП) людини. У роботах [4; 5] переконливо продемонстровано, що КЕП нівелює ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів, зберігаючи про цьому їх терапевтичні фармакологічні ефекти [3].

Уперше кріоконсервованний препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (*далі – ІПКіК НАН України*), які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [6; 7; 9]. Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин (табл. 1), що забезпечують ріст та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. [6; 7; 9].

Мета дослідження – охарактеризувати гастропротективну активність кріоконсервованого екстракту

плаценти за профілактичного режиму застосування на моделі спиртово-преднізолонного ураження шлунка у щурів.

Матеріали та методи дослідження. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

Усі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (Протокол № 4 від 16.09.2021 р.).

Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200–220 г. [13; 15], рандомізованих на чотири групи:

Біологічно активні речовини, які містяться в кріоекстракті плаценти [6]

Назва біологічно активних речовини	Характеристика	Вміст
α -фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунокомпетентних клітин	429 \pm 75 мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	26,8 \pm 8 мМЕ/мл
Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	755 \pm 48 пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	226 \pm 110 нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	705 \pm 129 мМЕ/мл
α -мікроглобуліну фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	1470 \pm 173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	1270 \pm 223 нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	5,64 нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	7,8 \pm 1,9 МЕ/л
Фолікулостимулюючий гормон	Гормон гіпофізу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	7,1 \pm 2,3 мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	3,68 \pm 1,06 нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномодельюча дія	291 \pm 13 мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	2,1 \pm 0,6 пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	5,6 \pm 0,99 пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	1392 \pm 515 нМоль/мл
Колоніестимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	9,87 нг/мл
ФНП- α	Інгібітор проліферації ракових клітин	84,5 пкг/мл
ІЛ β	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	201,7 пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	21,7 пкг/мл
ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	114,9 пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	76,5 \pm 14 мг/1 г ваги
Білки з молекулярною масою 20–100 кДа	Пластична функція	70–80 %
Білки з молекулярною масою нижче 20 кДа	Пластична функція	20–30 %

- I – інтактні щури (n=7);
- II (контроль) – щури з модельною патологією (спиртово-преднізолонове ураження шлунка) без лікування (n=7);
- III – щури (n=7) зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунка, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла [4; 5; 6], внутрішньом'язово (в/м));
- IV – щури (n=7) зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунка, яким вводили езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [11; 16].

Модель спиртово-преднізолонового ураження шлунка. Упродовж 12 год. щури були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії. Через 12 год. голодування щурам в/шл одноразово вводили преднізолон (20 мг/кг), розчинений у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини) [13; 15]. Використання спиртово-

преднізолонової суміші (СПС) обґрунтоване синергізмом ульцерогенної дії компонентів – кортикостероїд преднізолон гальмує біосинтез простагландинів, що призводить до ослаблення стійкості слизової оболонки шлунка (СОШ) до дії агресивних факторів шлункового соку, а спирт за цих умов виразно проявляє власний ульцерогенний потенціал [13; 15]. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту.

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр (МНЦ) кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук (НАМН) та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти». Заготівля, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконувалось відповідно до методики, розробленої в ІПКіК НАН України [5]. Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців та людини, яка залежить від

інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізо-ефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. [10]. Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно з інструкцією застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно, разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл} / 70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл} / \text{кг}$ маси тіла або відповідно $0,02 \text{ мл} / 100 \text{ г}$ маси тіла щура. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу ($0,16 \text{ мл/кг}$) екстемпорально (*ex tempore* – за потребою) розводили у 0,9 % р-ні NaCl з розрахунку $0,1 \text{ мл } 0,9 \% \text{ розчину (р-ну) NaCl} / 100 \text{ г}$ маси тіла.

КЕП вводили в/м у профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 5 днів до введення СПС. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним

«рауш-наркозом». Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунка (здуття) та наявності спайкових процесів з суміжними органами, як ознак перфорації. Експіровані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9 % р-ні NaCl. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан шлунка оцінювали макроскопічно за такими критеріями: наявність ерозій та гемограій, гіперемія, набряк та порушення складчастості слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою [2]:

- 0 балів – ознака відсутня;
- 1 бал – ознака слабо виражена;
- 2 бали – ознака виражена помірно;
- 3 бали – ознака добре виражена.

Крім того, проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 2) [2; 13].

Таблиця 2

Бальна оцінка стану СОШ

Бали	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень.
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм до трьох штук
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразки діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка.

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{Середній бал за шкалою Яковлевої Л.В.} \times \% \text{ тварин з виразками}}{100}$$

Противиразкову активність (ПВА, %) визначали за формулою:

$$ПВА = \frac{(ВІ \text{ дослідної групи} - ВІ \text{ контрольної групи})}{ВІ \text{ контрольної групи}} \times 100$$

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (*Microsoft Corporation, США*) за допомогою розширення «Real Statistics» (<http://www.real-statistics.com/>) у середовищі Widows 10 (*Microsoft Corporation, США*). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілкі (*Shapiro-Wilk test*, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

За нормального розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні

однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (*Mann-Whitney*). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ($p < 0,05$), вище 99,0% ($p < 0,01$), вище 99,5% ($p < 0,005$) та вище 99,9% ($p < 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки. Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (*F-test*). Отримані значення порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ($p < 0,05$) та вище 99,0% ($p < 0,01$).

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді “ $M \pm m$ ” ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95 % ДІ: – 95% довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ) [13].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що у щурів контрольної групи введення СПС призводило до ураження СОШ у 100% тварин (табл. 3). У всіх тварин контрольної групи, крім виразкових ушкоджень, відмічались

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. складчастості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ	ПВА, %
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0	0	-
		Бали	0	0	0	0	0				
СПС	7	Абс. (%)	3/7* (42,9)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	3,7±0,36 (95%ДІ: 3,0-4,4)*	3,7	-
		Бали	0 [0; 3]	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *				
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7# (0)	2/7#° (28,6)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	2/7#° (28,6)	3/7*# (42,9)	1,1±0,40 (95% ДІ: 0,3-1,9)*#°	0,5	86,5
		Бали	0	0 [0; 1] #°	0 [0; 1,5] #	0 [0; 1] #	0 [0; 1,5] #°				
СПС + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7# (0)	6/7* (85,7)	5/7* (71,4)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	6/7* (85,7)	2,3±0,29 (95% ДІ: 1,7-2,8)*#	2,0	37,8
		Бали	0	2 [1; 3] *	2 [0,5; 3] *	2 [0; 2] *#	3 [2; 3] *				

Примітки.

- * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
- # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
- ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

виразні гіперемія, набряк та порушення складчастості СО. Виявлені зміни цілком узгоджуються із даними літератури [13] про відтворюваність та показовість ураження СОШ, індукованого СПС.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призвело до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи, відповідно – 3,7 та 0,5. Виразкові ураження СОШ на тлі застосування КЕП відмічено лише у 42,9% щурів, а у 28,6% тварин визначались слабковиражені (від 0 [0; 1] до 0 [0; 1,5] балів) гіперемія, набряк, геморагії та порушення складчастості СОШ (див. табл. 3).

Варто відзначити, що поширеність ерозій та геморагій СОШ у щурів на тлі застосування КЕП статистично вірогідно ($p < 0,05$) у 3 рази була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП езомепразол, а порушення складчастості СОШ відмічалось у 3,5 рази рідше ($p < 0,05$).

Крім того, встановлено, що поширеність виразкових ушкоджень СОШ у щурів на тлі застосування КЕП у 2 рази була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП, та становила відповідно 85,7% та 42,9% (див. табл. 3). Встановлено, що ВІ на тлі застосування езомепразолу у 4 рази перевищував показник щурів,

яким вводили КЕП, – відповідно 2,0 та 0,5, а за ПВА ІПП у 2,3 рази поступався досліджуваному кріоекстракту.

Отримані дані вказують на виразну статистично вірогідну ($p < 0,05$) гастропротективну дію КЕП на моделі СПС-індукованого ураження СОШ, яка значно перевищує за ефективністю езомепразол. Отримані дані можна пов'язати з особливостями обраного режиму застосування досліджуваних препаратів, аже, на відміну від КЕП, ІПП не здатні до сумації в часі цитопротективної дії, а навіть більше – за тривалого застосування проявляють навіть клас-специфічний «синдром рикошету», який проявляється різким підвищенням кислотності шлункового соку у разі їх відміни [14; 16].

Висновки.

1. Введення СПС викликає ерозивно-виразкові ураження СОШ у 100% щурів
2. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призвело до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи.
3. За виразністю ПВА КЕП за профілактичного режиму застосування статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищує аналогічний ефект езомепразолу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на доцільність проведення подальших поглиблених досліджень механізмів гастропротективної дії КЕП в умовах різних режимів застосування, зокрема – лікувального та лікувально-профілактичного.

Інформація про конфлікт інтересів. Авторі рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Усі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Кошурба І. В. – ідея роботи, розробка концепції дослідження, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті.

Чиж М. О. – загальне керівництво роботи, формулювання мети роботи, редагування тексту статті.

Гладких Ф. В. – аналіз отриманих результатів, участь у розробці дизайну дослідження, редагування тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022;1(2):1–10.
2. Hladkykh F.V., Stepanuk N.G., Vernygorodsky S.V. Macro- and microscopic study of the effect of 2-phenyl-3-carboxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxybenzofuran hydrochloride (vinboron) on gastrototoxicity ibuprofen in experimental rheumatoid arthritis in rats. *Path of Science*. 2017;10:7001–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.22178/pos.27-8>.
3. Hladkykh F.V. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021;31(4):364–7. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.
4. Hladkykh F.V. Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Lviv Medical Journal*. 2021;27(3–4):67–82. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067>.
5. Hladkykh F.V. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022;39(1):48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna139-33036>.
6. Holtsev A.N., Yurchenko T.N., ed., Blazhko E.V., Bobyрева L.E., Heraskyna L.R., Hryshchenko V.Y., Hubyna-Vakulyk H.Y., Dvornyk Y.L., Evtereva Y.A., Zhdan V.N., Zvarych P.R., Kapustianskaia A.A., Kuzmyna Y.Iu., Lypyna O.V., Lomakova Y.V., Lutsenko N.S., Muryzyna Y.Iu., Plotnykova V.N., Prokopiuk V.Iu., Prokopenko O.S., Reznikova V.A., Strona V.Y., Strona D.V., Tryfanov V.Iu., Feskova A.M., Feskova Y.A., Shepytko V.Y., Shepytko K.V. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p.
7. Pan S.Y., Chan M.K.S., Wong M.B.F., Klokol D., Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1(3):1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>.
8. Pandey A., Saraswat N., Wal P., Pal R.S., Wal A., Maurya D.M. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2019;11(4):165–70. DOI: <https://doi.org/10.5958/2321-5836.2019.00029.6>.
9. Pogozhykh O., Prokopyuk V., Figueiredo C., Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>.
10. Rybolovlev U.R., Rybolovlev R.S. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979;247(6):1513–6.
11. Satoh H., Akiba Y., Urushidani T. Proton pump inhibitors prevent gastric antral ulcers induced by NSAIDs via activation of capsaicin-sensitive afferent nerves in mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020;65:2580–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06157-x>.
12. Shell E.J. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics*. 2021;6(4):603–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2021.05.005>.
13. Stefanov O.V. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv : Avicenna; 2001. 527 p.
14. Sverden E., Agreus L., Dunn J.M., Lagergren J. Peptic ulcer disease. *British Medical Journal*. 2019;367:15495. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.15495>.
15. Vogel H.G. ed. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.
16. Wei Xie, Xielin Huang, Renpin Chen, Ruru Chen, Tang Li, Wei Wu, Zhiming Huang. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF-κB signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;22(13):2969–84. DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S193641>.

Марущак Марія Іванівна,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
marushchak@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>
м. Тернопіль, Україна

Максів Христина Ярославівна,

доктор філософії, асистент кафедри функціональної і лабораторної діагностики,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського,
maksiv@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-9760-2635>
м. Тернопіль, Україна

Демянчук Михайло Ростиславович,

доктор педагогічних наук, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін
та лабораторної діагностики,
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради,
dmr-rv@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0001-8729-5144>
м. Рівне, Україна

Гашинська Олена Степанівна,

кандидат медичних наук, доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін
та лабораторної діагностики,
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради,
olena.hashynska@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1818-578X>
м. Рівне, Україна

Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії: залежність між показниками оксидативного стресу та функції зовнішнього дихання

Вступ. Артеріальну гіпертензію (АГ) вважають однією з головних супутніх патологій, пов'язаних із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Патогенез ХОЗЛ, як і АГ, тісно пов'язаний з оксидативним стресом. Важливим залишається питання впливу змін, що розвиваються на фоні досліджуваної коморбідності, на показники функції зовнішнього дихання.

Мета дослідження. Мета цього дослідження – встановити взаємозв'язок між показниками вільнорадикального окиснення та функції зовнішнього дихання за поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 хворих на ХОЗЛ, 28 з яких мали коморбідну артеріальну гіпертензію I стадії. Спірографію проводили на апараті Spirolab III (Німеччина). DCFH-DA (дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат), специфічна проба для детекції гідроген пероксиду (H_2O_2), і DHE (дихлоретидіум), який виявляє супероксид аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$), визначали на проточному цитометрі EPICS XL (BeckmanCoulter, США). Рівень 8-ізопростану у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного методу.

Результати досліджень та їх обговорення. Для пацієнтів із ХОЗЛ, а також із коморбідністю ХОЗЛ+АГ встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання. Так, у пацієнтів обох дослідних груп високі значення H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ та 8-ізопростану достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію. При цьому показники оксидативного стресу статистично значимо обернено корелювали з величинами, які характеризують порушення прохідності великих і середніх бронхів (МОШ 25 і МОШ 50).

Висновки. У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ встановлена залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, яка характеризувалася асоціацією високих значень вільнорадикального окиснення з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ₁ = -0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ₁ = -0,33; 8-ізопростан-ОФВ₁ = -0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, коморбідність, оксидативний стрес, спірометрія.

Marushchak Maria Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, marushchak@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>, Ternopil, Ukraine

Maksiv Khrystyna Yaroslavivna, Doctor of Philosophy, Assistant at the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Horbachevsky Ternopil National Medical University, maksiv@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9760-2635>, Ternopil, Ukraine

Demianchuk Mykhailo Rostyslavovych, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor at the Department of Medical Prevention Disciplines and Laboratory Diagnostics, Rivne Medical Academy, dmr-rv@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-8729-5144>, Rivne, Ukraine

Gashynska Olena Stepanivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Medical Prevention Disciplines and Laboratory Diagnostics, Rivne Medical Academy, olena.hashynska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1818-578X>, Rivne, Ukraine

Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension: the relationship between oxidative stress and respiratory function

Introduction. Hypertension (AH) is considered to be one of the major comorbidities associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The pathogenesis of COPD, like hypertension, is closely related to oxidative stress. The question of the influence of the changes developing against the background of the studied comorbidity on the indicators of the function of external respiration remains important.

The aim of this study – to establish the relationship between the indicators of free radical oxidation and the function of external respiration in the combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

Materials and methods. The study included 53 patients with COPD, 28 of whom had comorbid hypertension, stage 1. Spirometry was performed on a Spirolab III (Germany). DCFH-DA (dichlorodihydrofluorescein diacetate), a specific test for the detection of hydrogen peroxide (H_2O_2), and DHE (dichloroetidium), which detects anion-radical superoxide ($O_2^{\cdot-}$) were determined on a flow cytometer USICman X EP. Serum 8-isoprostane levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Research results and their discussion. In patients with COPD, as well as with the comorbidity of COPD + hypertension, a relationship was found between the expression of oxidative stress and indicators of respiratory function. Thus, in patients of both study groups, high values of H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ and 8-isoprostane were significantly associated with low spirometric values, which indicated bronchial obstruction. The indicators of oxidative stress were statistically significantly inversely correlated with the values that characterize the patency of the large and medium bronchi (MOS 25 and MOS 50).

Conclusions. In patients with a combined course of COPD and hypertension, there was a relationship between the expression of oxidative stress and indicators of respiratory function, which was characterized by the association of high values of free radical oxidation with low spirometric indicators (hydrogen peroxide-FEV1 = -0.55; $O_2^{\cdot-}$ -FEV1 = 0.33; 8-isoprostane-FEV1 = -0.51), which indicate bronchial obstruction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, comorbidity, oxidative stress, spirometry.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є гетерогенним, хронічним запальним процесом дихальних шляхів, який впливає на перебіг та розвиток деяких супутніх захворювань, що відображають ХОЗЛ як системний розлад [1; 2]. Коморбідна патологія у разі ХОЗЛ істотно впливає на якість і тривалість життя пацієнтів, а також на частоту загострень [3]. У дослідженні L.E. Vanfleteren et al. показано, що у 97,7% пацієнтів із ХОЗЛ було одне або більше супутніх захворювань, а в 53,5% осіб діагностували чотири або більше супутніх захворювань [4]. При цьому найпоширенішими супутніми захворюваннями є тривожність/депресія, гіпертензія, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, діабет, остеопороз та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба [5–7]. Артеріальну гіпертензію (АГ) вважають однією з головних супутніх патологій, пов'язаних із ХОЗЛ. Патогенез ХОЗЛ, як і АГ, тісно пов'язаний з оксидативним стресом [8]. Результати багатьох досліджень підтверджують гіперпродукцію активних форм кисню (АФО) лейкоцитами у разі запальної реакції у пацієнтів із ХОЗЛ [9]. Вільні кисневі радикали у разі ХОЗЛ беруть участь у зміні вазореактивності, ендотеліальній дисфункції та судинному ремодельованні, включаючи проліферацію клітин судинної стінки та вазоконстрик-

цію [10; 11]. У механізмах АГ важливе місце посідає зменшення активності антиоксидантних ензимів, інактивація вільними кисневими радикалами ендотеліального монооксиду нітрогену, ендотеліальна дисфункція, що веде до вазоконстрикції [12; 13]. Важливим залишається питання впливу змін, що розвиваються на фоні досліджуваної коморбідності, на показники функції зовнішнього дихання.

Мета дослідження. Мета цього дослідження – встановити взаємозв'язок між показниками вільнорадикального окиснення та функції зовнішнього дихання за поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 53 хворих на ХОЗЛ, 28 з яких мали коморбідну артеріальну гіпертензію I стадії. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та кардіологічному відділеннях комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради з 2016 до 2018 р. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб істотної різниці не було. Усі пацієнти проінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на свою участь

у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені.

Загалом обстежених поділили на контрольну і 2 дослідних групи:

1 група – пацієнти з ХОЗЛ середнього ступеня обструкції (2 стадія), згідно з рекомендаціями GOLD (2016), $n=25$;

2 група – пацієнти з ХОЗЛ 2 стадії та АГ 1 стадії, $n=28$.

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої статі, вік яких на момент обстеження в межах 40–60 років, діагноз ХОЗЛ згідно з наказами МОЗ України та рекомендаціями Європейського респіраторного товариства, підписання пацієнтом форми письмової інформованої згоди перед початком участі у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: бронхіальна астма, дефіцит α_1 -антитрипсину, активний туберкульоз, рак легень, значні бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень; наявність ознак клінічно значущих неврологічних, психічних, ниркових, печінкових, імунологічних, шлунково-кишкових, сечостатевої розладів, ураження м'язово-скелетної системи, шкіри, органів чуття, ендокринної системи (неконтрольований діабет чи захворювання щитоподібної залози) або гематологічні захворювання, які є неконтрольованими, нестабільне захворювання печінки, нестабільне або життєво небезпечне захворювання серця, пацієнти зі зловживаннями новотворенням, які не перебували у повній ремісії упродовж щонайменше 5 років, медикаментозна (наркотична) залежність, алкогольна залежність.

Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно з наказами МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р. та МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. і рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2016) [14]. Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2016. У дослідження включили пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня обструкції (II стадія) – ОФВ₁ становить 50–79%.

Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) I стадії встановлювали згідно з новими рекомендаціями ESC/ESH з АГ 2018 р., які представили на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) [15].

Спірографію проводили на апараті Spirolab III (Німеччина) в добре провітрюваному приміщенні у ранкові години, натще і в комфортному одязі. За 12 годин до дослідження скасовували інгаляцію бронходилататорів. Розраховували такі об'єми й швидкісні показники функції зовнішнього дихання: форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), максимальну об'ємну швидкість на рівні 25; 50; 75% ФЖЄЛ (МОШ 25, МОШ 50, МОШ 75), пікову об'ємну швидкість (ПОШ).

Збір та аналіз цитометричних даних проводили на проточному цитометрі EPICS XL (BeckmanCoulter, США), зокрема, DCFH-DA (дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат), специфічна проба для детекції гідроген пероксиду (H_2O_2), і DHE (дихлоретидіум), який виявляє супероксид аніон-радикал ($O_2^{\cdot-}$), є проникними для клі-

тини. Отримані дані виражали у відсотках флуоресціюючих лейкоцитів [16].

Рівень 8-ізопростану у сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного методу з використанням набору реагентів 8-ізопростану ELISA Kit (No 516351), Cayman Chemicals (USA). Отримані дані виражали в пг/мл.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм "Microsoft Office Excell" та "Statistica 7.0".

Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включали в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій.

З метою встановлення впливу чинника на досліджувану ознаку використовували таблиці частот із визначенням двостороннього точного критерію Фішера. За рівня достовірності $p < 0,05$ наявний вплив фактора на цю ознаку.

Результати досліджень та їх обговорення. У хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії вірогідно у попередніх дослідженнях встановлено зростання внутрішньоклітинної продукції активних форм оксигену (супероксидного аніон-радикалу – на 66,3% і гідроген пероксиду – на 48,1%), концентрації ТБК-активних продуктів (на 34,8%) й рівня 8-ізопростану (на 31,7%) стосовно даних у разі хронічного обструктивного захворювання легень [17–19].

Для пацієнтів із ХОЗЛ, а також із коморбідністю ХОЗЛ+АГ встановлено залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання (табл. 1). Так, у пацієнтів обох дослідних груп високі значення H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ та 8-ізопростану достовірно асоціювалися з низькими спірографічними показниками, які вказували на бронхіальну обструкцію. При цьому показники оксидативного стресу статистично значимо обернено корелювали з величинами, які характеризують порушення прохідності великих і середніх бронхів (МОШ 25 і МОШ 50).

Обструкція повітряних шляхів у разі ХОЗЛ характеризується поступовою втрапою функцій легень унаслідок поєднання захворювань дихальних шляхів (наприклад, обструктивного бронхіоліту) і паренхіматозної деструкції (наприклад, емфіземи) [20]. Патолофізіологія цього захворювання складна і значною мірою натеper не вивчена. Більшість дослідників визначає локальні та системні зміни у хворих на ХОЗЛ, що включають оксидативний стрес, зміну рівнів гострофазових білків та запальних медіаторів, у тому числі інтерлейкінів 8- і 4-, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), хоча й немає єдиної точки зору щодо їх ролі у разі цього захворювання [21].

Активізація вільнорадикального окиснення у хворих на ХОЗЛ посилює бронхіальну прохідність за рахунок місцево перебігаючої запальної реакції і формує змінену імунну відповідь, ендотеліальну дисфункцію [22]. Гідропероксиди, утворені в процесі пероксидації, являють собою високотоксичні сполуки, які руйнують мембрану і внутрішньоклітинні структури клітини. При цьому велика кількість жирних кислот стимулює

Кореляційні зв'язки між вибраними показниками оксидативного стресу і функції зовнішнього дихання у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та у разі поєднаного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Показник оксидативного стресу	Показник функції зовнішнього дихання					
	ФЖЄЛ	ОФВ1	ПОШ	МОШ 75	МОШ 50	МОШ 25
ХОЗЛ (n=25)						
H ₂ O ₂	-0,38*	-0,45*	-0,29	-0,23	-0,29	-0,28
O ₂ ⁻	-0,54*	-0,60*	-0,40*	-0,33	-0,34	-0,39*
8-ізопростан	-0,49*	-0,53*	-0,36	-0,32	-0,40*	-0,31
ХОЗЛ+АГ (n=28)						
H ₂ O ₂	-0,25	-0,55*	-0,32*	-0,30	-0,33*	-0,44*
O ₂ ⁻	-0,15	-0,33*	-0,28	-0,20	-0,24	-0,32*
8-ізопростан	-0,22	-0,51*	-0,29	-0,31	-0,33*	-0,44*

Примітка. * – достовірність відмінностей порівняно з групою контролю (p<0,05).

утворення ейкозаноїдів, сприяє агрегації формених елементів крові, утворенню фактора активації тромбоцитів і вазоконстрикції, що створює додаткові порушення мікроциркуляції і посилює гіпоксію [23]. При цьому арахідонова кислота, багата на поліненасичені жирні кислоти в клітинних мембранах, піддається перекисному окисненню вільними радикалами, утворюючи ізопростани. F₂-IsoPs також мають потужні біологічні ефекти, пов'язані із запаленням, тому виявлене зростання 8-ізопростану в пацієнтів із ХОЗЛ і ХОЗЛ+АГ може опосередкувати прогресування ХОЗЛ [24]. При цьому відомо, що біологічні ефекти 8-ізо-простагландину F₂, що пов'язані із запаленням, реалізуються через стимуляцію скорочення гладких м'язів легневих судин і бронхів. Така гіпотеза підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між вираженням оксидативного стресу та глибиною бронхіальної обструкції.

Гіперсекреція слизу, що виникає під дією ксантиноксидаз, може викликати обмеження проходження повітря по дихальних шляхах [25]. Зростання продукції слизу внаслідок епітеліального росту, стимульованого окиснювальними агентами, відбувається разом із порушенням циліарної системи, що сприяє більшому накопиченню і, нарешті, застою слизу в дихальних шляхах [26].

Висновки. Отже, у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і АГ встановлена залежність між вираженням оксидативного стресу та показниками функції зовнішнього дихання, яка характеризувалася асоціацією високих значень вільнорадикального окиснення з низькими спірографічними показниками (гідроген пероксид-ОФВ₁=-0,55; супероксидний аніон-радикал-ОФВ₁=-0,33; 8-ізопростан-ОФВ₁=-0,51), які вказують на бронхіальну обструкцію.

Інформація про фінансування. Автори не отримали фінансової підтримки на дослідження, авторство та/або публікацію цієї статті.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Марушак Марія Іванівна – концепція дослідження, критичні зауваження, формулювання висновку;

Максів Христина Ярославівна – набір пацієнтів, методологія, формальний аналіз;

Демянчук Михайло Ростиславович – визначення лабораторних показників, підготовка обговорення;

Гашинська Олена Степанівна – опис результатів, візуалізація; письмово-оригінальний проект.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lowe K.E., Regan E.A., Anzueto A., Austin E., Austin J.H., Beaty T.H., et al. COPD Gene 2019: Redefining the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2019; 6 (5): 384–99.
2. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014, Aug 27; 9: 871–88.
3. Putcha N., Puhon M.A., Hansel N.N., Drummond M.B., Boyd C.M. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD.* 2013, Jun; 10 (3): 324–32.
4. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V.P., Buijnzeele P.L., et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013, Apr 1; 187 (7): 728–35.
5. Kim J., Lee J.H., Kim Y., Kim K., Oh Y.M., Yoo K.H., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC PulmMed.* 2013, Aug 9; 13: 51.
6. Hanania N.A., Müllerova H., Locantore N.W., Vestbo J., Watkins M.L., Wouters E.F., et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, Mar 1; 183 (5): 604–611.
7. de Lucas-Ramos P., Izquierdo-Alonso J.L., Rodriguez-Gonzalez Moro J.M., Frances J.F., Lozano P.V., Bellón-Cano J.M., et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 679–86.

8. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative Stress in COPD. *Chest*. 2013, Jul; 144 (1): 266–273.
9. McGuinness A.J., Sapey E. Oxidative Stress in COPD: Sources, Markers, and Potential Mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017, Feb 15; 6 (2): 21.
10. Fulton D.J.R., Li X., Bordan Z., Haigh S., Bentley A., Chen F., et al. Reactive oxygen and nitrogen species in the development of pulmonary hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2017, Jul 6; 6 (3): 54.
11. Guo X., Fan Y., Cui J., Hao B., Zhu L., Sun X., et al. NOX4 expression and distal arteriolar remodeling correlate with pulmonary hypertension in COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018, Jul 9; 18 (1): 111.
12. Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W., Araya J., Guichard C., Bächler J.P. Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension. *Hypertens Res*. 2007, Dec; 30 (12): 1159–1167.
13. de Faria A.P., Fontana V., Modolo R., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Pansani I.F., et al. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2014, Jun 10; 433: 179–183.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2016. URL: www.goldcopd.org.
15. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018, Sep 1; 39 (33): 3021–3104.
16. Mahfouz R.Z., du Plessis S.S., Aziz N., Sharma R., Sabanegh E., Agarwal A. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertility and Sterility*. 2010, Feb; 93 (3): 814–218.
17. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I. The specific features of free radical oxidation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2019, Sep 25; 47 (279): 95–98.
18. Marushchak M., Maksiv K., Krynytska I., Dutchak O., Behosh N. The Severity of Oxidative Stress in Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Hypertension: Does it Depend On ACE and AGT Gene Polymorphisms? *Journal of Medicine and Life*. 2019; 12 (4): 426–434.
19. Maksiv K., Marushchak M. Rol' oksydatyvnoho stresu v rozvytku khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoryuvannya lehen'. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2019; 21 (1): 120–25 [in Ukrainian].
20. Bigna J.J., Kenne A.M., Asangbeh S.L., Sibetcheu A.T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018, Feb; 6 (2): 193–202.
21. Stone H., McNab G., Wood A.M., Stockley R.A., Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and α 1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2012, Sep; 40 (3): 561–569.
22. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive Oxygen Species in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018, Feb 11; 2018:5730395. DOI: 10.1155/2018/5730395.
23. Martynov A.I., Yun V.L., Gorokhovskaya G.N., Maychuk E.Y., Martynov D.A. Sostoyaniye okislitel'nogo stressa pri gipertonicheskoy bolezni, oslozhnennoy tranzitornymi ishemicheskimi atakami. *Meditinskiy sovet*. 2016; 13: 13–15 [in Russian].
24. Stefano A.D., Coccini T., Roda E., Signorini C., Balbi B., Brunetti G., et al. Blood MCP-1 levels are increased in chronic obstructive pulmonary disease patients with prevalent emphysema. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018; 13: 1691–1700.
25. Derek J., Chadwick D., Goode J.A. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. Chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis to treatment. 2002. DOI: 10.1002/0470860790.
26. Nadel J.A. Role of epidermal growth factor receptor activation in regulating mucin synthesis. *Respir. Res*. 2001; 2 (2): 85–89.

Нищук-Олійник Наталія Богданівна,
асистент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти,
Івано-Франківський національний медичний університет
natalianishyk@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>
м. Івано-Франківськ, Україна

Оптимізація лікування стабільної ішемічної хвороби серця у разі супутнього цукрового діабету 2 типу з використанням кверцетину та емпагліфлозину

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень є однаковим в осіб із ЦД і в пацієнтів із СІХС. ЦД умовно відносять до серцево-судинної патології та розглядають як патогенетичну ланку загальніших порушень стану організму. Комплексна корекція глікемії, гіперліпідемії та артеріальної гіпертензії є основною мішенню терапії, спрямованої на зниження ризику прогресування СІХС у хворих на ЦД 2 типу. Залишається актуальним вивчення можливості і доцільності застосування препаратів з мультимодальною дією, які ефективно могли би впливати на численні патогенетичні компоненти у разі поєднаної патології. **Мета** – оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емпагліфлозину з урахуванням впливу на модифіковані фактори ризику та процеси ремоделювання лівого шлуночка. **Матеріали і методи дослідження.** Проведено обстеження 96 пацієнтів із СІХС: ФК II–III та ЦД, 2 тип. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію, II група (n=26) – отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин, III група (n=25) – приймали емпагліфлозин, IV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин та емпагліфлозин. Тривалість терапії – 12 тижнів. **Результати.** Застосування кверцетину вірогідно сприяло зменшенню ангінального болю, нападів серцебиття та задишки, а емпагліфлозину сприяло нівелюванню проявів діабетичної полінейропатії, полідипсії та поліурії, зменшенню маси тіла. У пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, результати зниження HbA1c свідчать про оптимізацію вуглеводного обміну. Окрім того, емпагліфлозин вірогідно сприяв унормуванню ЗХ, а кверцетин – також ХС ЛНЩ та ХС ЛПВЩ. Застосування емпагліфлозину мало доведений позитивний вплив на внутрішньосерцеву гемодинаму, сприяло регресу гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. **Висновки.** 1. Застосування кверцетину та емпагліфлозину у пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу сприяло суттєвому покращенню загального самопочуття хворих, нівелюванню провідних симптомів. 2. СІХС із супутнім ЦД 2 типу за ліпідним спектром крові відрізняється більш вираженою дисліпідемією атерогенного характеру. Апробована терапія підсилювала антиатерогенний ефект статинів, сприяла зниженню рівня ЗХ та унормування співвідношення його фракцій. 3. Додаткове призначення емпагліфлозину дозволило покращити показники трансмітрального діастолічного потоку: зменшилися значення IVRT, зросло співвідношення Е/А. Поліпшення показників діастолічної функції ЛШ супроводжувалося зниженням ІММЛШ, зменшенням КДР ЛШ, при цьому відзначено покращення систолічної функції ЛШ.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лікування, кверцетин, емпагліфлозин.

Nyshchuk-Oliynyk Natalia Bohdanivna, Assistant Professor at the Department of therapy and family medicine of postgraduate education, Ivano-Frankivsk National medical university, natalianishyk@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Optimization of treatment of stable coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus using quercetin and empagliflozin

The risk of developing cardiovascular complications is the same in people with diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease. Diabetes mellitus is usually referred to as cardiovascular pathology and is considered as a pathogenetic link of the most common disorders of the human organism. Comprehensive correction of glycemia, hyperlipidemia and hypertension is the main target of therapy aimed at reducing the risk of progression of stable coronary artery disease (SCAD) in patients with type 2 diabetes mellitus. It remains relevant to study the possibility and feasibility of using drugs with multimodal action, which could effectively affect the many pathogenetic components of combined pathology. **Study aim** – to evaluate the effectiveness of drug therapy of stable coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus using bioflavonoid quercetin and empagliflozin, considering the impact on modified risk factors and left ventricular remodeling processes. **Methods.** 96 patients were examined, all of them had SCAD FC II-III and type 2 diabetes mellitus. Depending on the treatment received, patients were divided into four groups: group I (n = 22) – patients who received basic therapy, group II (n = 26) – received quercetin with basic therapy, group III (n = 25) – took empagliflozin, and group IV (n = 23) – patients who received quercetin on the with basic therapy and empagliflozin. Duration of therapy was 12 weeks. **Results.** The use of quercetin probably helped to reduce angina pain, palpitations, shortness of breath, and empagliflozin helped to eliminate the manifestations of diabetic polyneuropathy, polydipsia and polyuria, and contributed to weight loss. In patients receiving empagliflozin, HbA1c reduction results in optimized carbohydrate metabolism. In addition, empagliflozin is likely to contribute to the normalization of high-density lipoproteins, and quercetin to both low and high-density lipoproteins. The use of empagliflozin has been shown to have a positive effect on intracardiac hemodynamics, which is contributed by the regression of left ventricular hypertrophy and the improvement of diastolic function. **Conclusions.** 1. The use of quercetin and empagliflozin in patients with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus contributed to a significant improvement in the general well-being of patients, the elimination of leading symptoms. 2. Patients with SCAD and concomitant type 2 diabetes mellitus have more profound changes in the lipid spectrum of the plasma, which is characterized by dyslipidemia being more atherogenic in nature. Studied therapy enhanced the antiatherogenic effect of statins, helped to reduce the level of total cholesterol and normalized the ratio of its fractions.

3. Additional administration of empagliflozin allowed to improve the components of transmitral diastolic flow: decreased IVRT, increased the E/A ratio. The improvement in LV diastolic function was accompanied by a decrease of LV mass index, a decrease in LV end diastolic diameter, an improvement in LV systolic function.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, quercetin, empagliflozin.

У сучасній клініці внутрішніх хворіб надзвичайно поширеним явищем є коморбідність – наявність в одного хворого кількох захворювань внутрішніх органів, що пов'язані між собою єдиним патогенетичним механізмом [1]. Ця проблема набуває особливого соціального та медичного значення у випадках, коли поєднані нозології мають суттєвий вплив на якість і тривалість життя хворих [2; 3]. Значну частку коморбідних станів становлять патології системи кровообігу та ендокринної системи [4], зокрема асоціація СІХС та ЦД [5; 6]. У дослідженні DECODE доведено, що постпрандіальна гіперглікемія (ПГ) є незалежним чинником впливу на смертність від кардіоваскулярних ускладнень, причому значнішим, ніж рівень HbA1 [7]. СІХС – захворювання, розвиток якого визначається наявністю та подальшою дестабілізацією обструктивної або необструктивної атеросклеротичної бляшки. Є низка модифікованих і немодифікованих факторів ризику розвитку СІХС. До головних модифікованих факторів ризику ІХС відносять дисліпопротеїдемію, АГ, ЦД, куріння, низьку фізичну активність, ожиріння, стрес, тривогу і депресію. Проте незаперечним фактом є те, що атеросклероз включає неадекватну запальну реакцію у вигляді системного запалення низької інтенсивності [8]. Хронічне системне уповільнене неконтрольоване запалення є основою розвитку багатьох хронічних захворювань, у тому числі атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, гепатостеатозу та багатьох інших.

Останніми роками у терапії серцево-судинних захворювань приділяється увага препаратам з мульти-модальною дією, які безпечно та доведено клінічно ефективно мали вплив на модифіковані фактори ризику прогресування стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС), особливо у разі поєднання із цукровим діабетом 2 типу. До таких препаратів належить флавоноїд кверцетин, який є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Кверцетин володіє вираженою антиоксидантною та протизапальною активністю, зумовленою блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну, гальмуванням продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та інших медіаторів запалення [9]. Механізм захисної дії кверцетину пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та гальмуванням процесів тромбогенезу. Антиатерогенний ефект кверцетину здійснюється за рахунок зниження активності перекисного окиснення ліпідів та інгібування ліпопероксидації [8].

Останнім часом ЦД дедалі частіше умовно відносять до серцево-судинної патології, а сучасним інноваційним лікуванням пацієнтів високого серцево-судинного ризику, включаючи СІХС та ЦД 2, є застосування інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) [10–12]. Переваги ІНЗКТГ2 для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та

ХСН пов'язані зі сприятливим впливом на ендотеліальну функцію, судинну жорсткість, артеріальний тиск (АТ), об'ємну перевантажу, ремоделювання міокарда, фіброз, запалення, оксидативний стрес та нейрогормональну активацію [13–15]. ІНЗКТГ2 – новий клас цукрознижувальних препаратів із численними неглікемічними ефектами. Застосування препаратів цього класу відкриває великі перспективи не тільки в плані контролю глікемії, а й у профілактиці ускладнень ЦД [16]. Емпагліфлозин зарекомендував себе як високоефективний препарат для широкого кола пацієнтів із ЦД 2 [17]. Ефективність та безпека тривалого застосування емпагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2 і високим кардіоваскулярним ризиком доведена в проспективному багаточасовому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні EMPA-REG OUTCOME [11].

Метою нашого дослідження є оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емпагліфлозину з урахуванням впливу на модифіковані фактори ризику та процеси ремоделювання лівого шлуночка.

Методологія та методи дослідження. Дослідження проводили як відкрите, контрольоване, у паралельних групах, порівняльне, і ґрунтувалось на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 96 пацієнтів із СІХС: стабільна стенокардія напруження, ФК II–III (діагноз ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року [2]) та ЦД, 2 тип, інсуліннепотребуючий (діагноз ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет II типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018) [3; 4].

СІХС та ЦД 2 типу частіше були в жінок – 56 осіб (58,33%) проти 40 чоловіків (41,67%), проте така гендерна різниця була недостовірною ($\chi^2=3,541$; $p>0,05$). Вік хворих коливався від 34 до 73 років і у середньому становив $32,28\pm 1,33$ року. Усі хворі мали збережену систолічну функцію за результатами ехокардіографії (ФВ $>50\%$).

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за рекомендаціями ВООЗ [5]. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [5], якщо ІМТ становив 30 кг/м^2 та вище, при цьому I ступінь ожиріння визначали при ІМТ $30\text{--}34,9\text{ кг/м}^2$, II ступінь – при ІМТ $35\text{--}39,9\text{ кг/м}^2$, III ступінь – при ІМТ $> 40\text{ кг/м}^2$ [5].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) проводилася на ультразвуковому сканері «Logic-5 XP» (GE, США) датчиком 3,5 МГц у положенні хворого на лівому боці під кутом 45° за стандартними методиками. Визначалися основні

показники: товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-сistolічний (КСР) розміри лівого шлуночка, кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-сistolічний (КСО) об'єми лівого шлуночка за алгоритмом площа-довжина, діаметр аорти, максимальний розмір лівого передсердя (ЛП), екскурсія задньої стінки лівого шлуночка (ЕЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (ЕМШП). ММЛШ індексували до площі поверхні тіла (ІММЛШ). Типи геометрії лівого шлуночка визначалися на підставі відносної товщини стінки ЛШ (ВТСЛШ) (менше 0,42 – ексцентричне ремоделювання, 0,42 і більше – концентричне ремоделювання) [18].

Для оцінки ліпідного спектра крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Ольвекс Диагностикум» (Російська Федерація) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі НТІ ВioChem FC-120 (НТІ, США). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald. Глікований гемоглобін (HbA1c) у цільній крові натще – методом іонообмінної хроматографії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Вираховували середню арифметичну величину M , середнє квадратичне відхилення δ , середню помилку середньої арифметичної m , число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «р». Двобічні величини $p < 0,05$ оцінювали достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона. Обчислювали чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивну та негативну прогностичну цінність, χ^2 критерій.

Стратегія базової терапії в пацієнтів, включених у дисертаційне дослідження, базувалась на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений Наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет II типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018.

Статини	аторвастатин	20 мг 1 р./д	38	39,58
		40 мг 1 р./д	5	5,21
		80 мг 1 р./д	2	2,08
	розувастатин	10 мг 1 р./д	43	44,79
		20 мг 1 р./д	8	8,33
		40 мг 1 р./д	1	1,04

Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на чотири групи: I група ($n=22$) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по СІХС та ЦД 2 типу, II група ($n=26$) – пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, які отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин («Квертин» ПАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна; 1 жувальна таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100% суху речовину) – 40 мг), номер реєстраційного посвідчення UA/0119/02/01 (термін дії необмежений, з 26.04.2018), в дозі 2 жувальні таблетки 3 рази на добу; III група ($n=25$) – пацієнтів на фоні базової терапії приймали емплагліфлозин («Джардінс» виробництва *Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина*), номер реєстраційного посвідчення UA/14980/01/01 (термін дії необмежений, з 10.12.2020), в дозі 10 мг по 1 табл. 1 р./добу; IV група ($n=23$) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин у дозі 40 мг 2 табл. 3 р./добу та емплагліфлозин у дозі 10 мг 1 табл. 1 р./добу. Тривалість терапії – 12 тижнів. Усі пацієнти отримували ліпідознижуючу терапію, а саме: 38 пацієнтів отримували аторвастатин у дозі 20 мг 1 р./д, 5 пацієнтів – у дозі 40 мг 1 р./д; 43 пацієнти отримували розувастатин у дозі 10 мг 1 р./д, ще 10 пацієнтів – у дозі 20 мг 1 р./д.

Виклад основного матеріалу дослідження.

Суб'єктивними клінічними ознаками у хворих на СІХС у поєднанні з ЦД 2 типу до початку лікування були типові кардіальні симптоми (ангінальний біль, задишка, серцебиття). Проте інтенсивність та частота типового стенокардитичного нападу все ж була менш виразною. Тобто перебіг СІХС на тлі ЦД 2 типу був малосимптомним, а ішемія – частіше безбольовою. Натомість пацієнти частіше скаржились на втому, біль голови різної локалізації та інтенсивності, запаморочення, серцебиття. Більшість пацієнтів натомість виявляла скарги на біль, оніміння нижніх кінцівок, функціональні порушення нервової системи (дратівливість, безсоння), полідипсію, поліурію, ніхтурію – симптоми, що зазвичай асоційовані із ЦД. Такі прояви клінічної характеристики до та після лікування у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу представлені в таблиці 1.

Пацієнти II групи, які додатково отримували кверцетин, відзначали як зменшення інтенсивності та частоти виникнення за груднинного болю після лікування в 2,71 раза ($\chi^2=6,718$; $p < 0,05$), так і тривалість самого ангінального нападу в 3,5 раза ($\chi^2=1,546$; $p > 0,05$), також 18,18% ($\chi^2=2,588$; $p > 0,05$) потребували додаткового призначення (табл. 1).

У пацієнтів IV групи комбінована терапія мала позитивний вплив на усунення клінічних проявів ішемії, а саме зменшення інтенсивності та частоти виникнення за груднинного болю в 7,16 раза ($\chi^2=15,769$; $p < 0,001$) і тривалості в 6,99 раза ($\chi^2= 3,453$; $p > 0,05$) після лікування, що достовірно відрізнялось від клініки пацієнтів I групи: ($\chi^2=15,769$; $p < 0,001$) і ($\chi^2=15,769$; $p < 0,001$) відповідно. Суттєво зменшилась потреба у додатковому прийомі нітрогліцерину – в 11,99 раза ($\chi^2=12,974$; $p < 0,001$) та порівняно із I групою ($\chi^2=8,696$; $p < 0,001$).

Пацієнти, які отримували додаткове лікування, достовірно частіше почувалися бадьорішими, відзна-

Динаміка суб'єктивних клінічних проявів пацієнтів із сітальною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (n/%)

Скарги	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ангінальний біль	13/ 59,09	8/ 36,36	14/ 53,84	5/ 19,23*#	14/ 56,00	8/ 32,00	15/ 62,21	2/ 8,69*#
Тривалість болю: – 1–3 хв.	5/ 22,73	2/ 9,09*	4/ 18,18	2/ 7,96	5/ 20,00	3/ 12,00	5/ 21,74	1/ 4,35*
– 5–10 хв.	6/ 27,27	5/ 22,73	9/ 40,90	3/ 11,54*#	7/ 28,00	5/ 25,00	7/ 30,43	1/ 4,35*
– 15–20 хв.	3/ 13,64	1/ 4,55*	1/ 3,84	–	2/ 8,00	1/ 4,00	3/ 13,04	–
Біль зникає: – самостійно	2/ 9,09	4/ 18,18*	1/ 3,84	3/ 11,54	1/ 4,00	4/ 16,00	3/ 13,04	1/ 4,35
– у разі прийому нітрогліцерину	11/ 50,00	9/ 40,91	13/ 50,00	2/ 7,96*#	13/ 52,00	9/ 36,00	12/ 52,17	1/ 4,35*#
Задишка	18/ 81,82	14/ 63,64	22/ 76,92	7/ 26,92*#	19/ 76,00	5/ 25,00*#	20/ 86,96	7/ 30,43*#
Набряки/ пастозність нижніх кінцівок	13/ 59,09	9/ 40,91	15/ 57,69	4/ 15,38*#	12/ 48,00	4/ 16,00*#	13/ 56,52	2/ 8,69*#
Втома	19/ 86,36	15/ 68,18	20/ 76,92	3/ 11,54*#	21/ 84,00	4/ 16,00*#	20/ 86,96	5/ 21,74*#
Серцебиття	16/ 72,73	12/ 54,55	17/ 65,38	7/ 26,92*#	16/ 64,00	13/ 52,00*	15/ 65,22	6/ 26,09*#
Перебої у роботі серця	8/ 36,36	6/ 27,27	9/ 34,61	2/ 7,96	13/ 52,00	10/ 40,00	14/ 60,87	5/ 21,74
Головний біль	18/ 81,82	13/ 59,09	19/ 73,08	8/ 30,77*#	20/ 80,00	17/ 68,00*	19/ 82,61	3/ 13,04*#
Запаморочення	15/ 68,18	11/ 50,00	16/ 61,54	6/ 23,08	13/ 52,00	9/ 36,00	14/ 60,87	3/ 13,04
Біль, оніміння нижніх кінцівок	19/ 86,36	14/ 63,64	21/ 80,77	18/ 69,23	20/ 80,00	8/ 32,00*#	15/ 65,22	7/ 30,43*#
Функціональні порушення нервової системи	17/ 72,27	14/ 63,64	15/ 57,69	7/ 26,92*#	17/ 68,00	11/ 75,00	13/ 56,52	5/ 21,74*#
Полідипсія	15/ 68,18	11/ 50,00	16/ 61,54	10/ 38,46	14/ 56,00	3/ 12,00*#	12/ 52,17	4/ 17,39*#
Поліурія, ніхтурія	11/ 50,00	9/ 40,60	13/ 50,00	9/ 34,62	11/ 44,00	4/ 16,00*#	14/ 60,87	5/ 21,74*#

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування

2. # – $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників після лікування порівняно із I групою.

чали покращення працездатності та зменшення втоми в II групі в 2,43 рази ($\chi^2=22,531$; $p < 0,001$), в III групі в 5,25 рази ($\chi^2=27,8023,520$ $p < 0,001$) і в IV групі в 3,51 рази ($\chi^2=16,293$; $p < 0,001$) після повного курсу лікування. Порівняно із пацієнтами I групи ми також відзначили достовірну відмінність позитивних наслідків лікування: I–II групи ($\chi^2=16,313$; $p < 0,05$), I–III групи ($\chi^2=12,504$; $p < 0,05$), I–IV групи ($\chi^2=9,823$; $p < 0,05$). Клінічно про ефективність кверцетину на покращення функції міокарду свідчило і достовірне зменшення епізодів серцебиття, відповідно у в II групі в 4,35 рази ($\chi^2=7,738$; $p < 0,05$) та в IV групі – в 2,49 рази ($\chi^2=7,097$; $p < 0,05$), показники якої також були відмінними від I групи ($\chi^2=3,794$; $p < 0,05$).

Головний біль у 2,38 рази менше турбував пацієнтів II групи ($\chi^2=9,321$; $p < 0,05$) та в 3,81 рази пацієнтів IV

групи ($\chi^2=10,020$; $p < 0,05$). Натомість у 68,00% пацієнтів II групи, які отримували терапію препаратом емпагліфозин, епізоди головного болю все ж були, що було недостовірно менше порівняно до лікування ($\chi^2=0,936$; $p > 0,05$). Отже, кверцетин мав достовірно кращий вплив на церебральні скарги, про що свідчить відмінність порівняно із I групою: I–II групи ($\chi^2=3,884$; $p < 0,05$), I–IV групи ($\chi^2=3,932$; $p < 0,05$).

Натомість застосування емпагліфозину у пацієнтів III та IV груп сприяло нівелюванню проявів діабетичної поліневропатії (біль, оніміння нижніх кінцівок) у процесі лікування у 2,5 рази ($\chi^2=11,628$; $p < 0,05$) та 2,14 рази ($\chi^2=5,579$; $p < 0,05$), та порівняно із I групою: I–III групи ($\chi^2=4,704$; $p < 0,05$), I–IV групи ($\chi^2=4,980$; $p < 0,05$). Не менш важливими для пацієнтів були зменшення проявів полідипсії та поліурії/ніхтурії внаслідок прийому

Динаміка вуглеводного обміну і показників ліпідного спектра у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза, ммоль/л	9,22±0,17	8,92±0,76	9,61±0,24	7,86±0,31*#	9,55±0,021	6,18±0,16*#	9,33±0,29	6,09±0,19*#
Δ%		-3,36		-21,88		-54,53		-53,73
Δ ¹⁰ %				-13,48		-44,34		-46,48
HbA1c, %	8,77±0,46	7,98±0,43	8,89±0,33	7,76±0,23*	8,95±0,29	6,52±0,16*#	9,11±0,37	6,04±0,22*#
Δ%		-9,89		-15,85		-37,26		-50,82
Δ ¹⁰ %				-2,83		-22,39		-32,12
Загальний ХС, ммоль/л	8,31±0,07	7,88±0,06	8,24±0,03	6,37±0,25*#	8,29±0,05	7,22±0,31*	8,19±0,06	6,41±0,19*#
Δ%		-5,46		-29,36		-14,81		-27,77
Δ ¹⁰ %				-25,27		-9,14		-22,93
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,38±0,11	5,08±0,04	5,29±0,20	4,47±0,16*#	5,27±0,03	4,87±0,16	5,33±0,17	4,54±0,09*#
Δ%		-5,91		-18,34		-8,21		-17,40
Δ ¹⁰ %				-13,64		-4,31		-11,89
ТГ, ммоль/л	2,39±0,04	2,27±0,20	2,34±0,19	2,16±0,08	2,39±0,08	2,24±0,07	2,28±0,04	2,13±0,03
Δ%		-5,28		-8,33		-6,69		-7,04
Δ ¹⁰ %				-5,92		-1,24		-6,57
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11±0,02	1,13±0,04	1,12±0,02	1,28±0,03*#	1,09±0,06	1,22±0,03	1,10±0,07	1,31±0,09*#
Δ%		1,77		12,50		10,65		16,03
Δ ¹⁰ %				11,71		7,37		13,74

Примітки: 1. * – p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування

2. # – p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників після лікування порівняно із I групою.

емпагліфлозину, відповідно у пацієнтів III групи в 2,75 раза ($\chi^2=4,667$; p<0,05) та IV груп в 3,0 раза ($\chi^2=5,380$; p<0,05) і в 2,79 раза ($\chi^2=7,263$; p<0,05).

У процесі проведеного лікування (через 12 тижнів спостереження) відзначили зменшення гіперглікемії (табл. 2). Зокрема, в пацієнтів I групи – на -3,36% (p>0,05), II групи – на -21,88% (p<0,05). Більш виразне зменшення вмісту глюкози відбулося в III і IV групах пацієнтів за рахунок призначеної цукрознижуючої терапії. Так, динаміка згаданого показника в III групі становила -54,53% (p<0,001), а IV групі – 53,73% (p<0,001). Не відзначили вірогідного зниження вмісту в крові HbA1c у I групі обстежених хворих: -9,89% (p>0,05).

Натомість у пацієнтів II групи такий показник вірогідно зменшувався на -15,85% (p<0,05). У пацієнтів, які додатково отримували емплагліфлозін, результати зниження HbA1c свідчать про оптимізацію вуглеводного обміну, в III групі – на -37,26% (p<0,001); у IV групі – на -50,82% (p<0,001).

У процесі проведеного лікування в усіх групах обстежених відзначили зменшення середніх значень вмісту у плазмі крові ЗХ (табл. 2). Зокрема, середній вміст у крові ЗХС у хворих I групи зменшився на -5,46% (p>0,05), а в хворих II групи – на -29,36% (p<0,05); у хворих III групи – на -14,81% (p<0,05), IV групі – на -27,77% (p<0,0). Встановлено позитивний вплив кверцетину, про що свідчить відмінність із показниками I групи (p<0,05).

Кверцетин показав свою ефективність стосовно ймовірного потенціювання дії статинів щодо зменшення рівнів ХС ЛПНЩ у крові. Відзначили сут-

тєвий прогрес у динаміці зменшення рівнів у крові ХС ЛПНЩ після лікування та порівняно із I групою: у хворих II групи – на -18,34% (p<0,05) та на -13,64% (p<0,05), у хворих IV групи – на -17,40% (p<0,05) та на 11,89% (p<0,05). Встановили також тенденцію до зниження рівнів цього показника і у пацієнтів I групи – на -5,91% (p>0,05) та у пацієнтів III групи – на -8,21% (p>0,05). Також отримали переконливі докази сприяючого впливу кверцетину на підвищення рівнів у крові ХС ЛПВЩ після лікування та порівняно із I групою: у хворих II групи – на 12,50% (p<0,05) та на 11,71% (p<0,05), у хворих IV групи – на 16,03% (p<0,05) та на 13,74% (p<0,05). У процесі лікування не відзначили вірогідних змін середніх значень вмісту в крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів III групи, які отримували емплагліфлозін (p>0,05). Рівні ТГ вірогідно не змінювались у плазмі обстежених хворих, незалежно від призначених лікувальних комплексів (p>0,05).

Отже, ми відзначили адитивний вплив кверцетину на ліпідний профіль пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу у вигляді зниження рівня ЗХ та унормування рівнів ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ. Натомість, як зазначають А.В. Миськів, В.С. Заремба, у пацієнтів із ЦД у разі застосування кверцетину встановлено також зниження і рівнів ТГ [19]. Вважають, що кверцетин чинить такі сприятливі ефекти, як протидіабетичний (гальмування всмоктування глюкози в кишечнику, підвищення чутливості до інсуліну, покращення утилізації глюкози тканинами) [20], урикодепресорний (пригнічення активності ксантинооксидази) [21], знеболювальний [22]. Застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу призводить до зниження частоти розвитку

Динаміка показників кардіального ремоделювання у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після ліку- вання	до ліку- вання	після ліку- вання	до лікування	після ліку- вання	до ліку- вання	після ліку- вання
ІММЛШ, г/м ² Δ%	124,92±9,27	122,47±6,80 -2,00	124,27±10,02	117,31±9,27 -5,93	127,29±10,21	113,91±8,75* -11,74	126,23±4,84	119,20±8,27* -15,59
ТМШП, мм Δ%	10,72±0,67	10,27±0,75 -5,09	10,69±0,54	9,87±0,27 -7,59	10,76±0,83	9,79±0,37 -9,91	10,66±0,91	9,96±1,27 -7,03
ТЗСЛШ, мм Δ%	10,74±0,42	10,22±0,47 -5,08	10,66±0,30	10,01±0,65 -6,49	10,59±0,73	9,57±0,34 -10,65	10,70±0,64	9,97±0,39 -7,32
d ЛП, мм Δ%	39,94±2,27	39,79±3,33 -3,77	40,42±2,46	39,94±2,41 -1,20	40,57±0,84	39,26±1,17 -3,33	40,28±0,94	38,88±0,46 -3,60
КСР ЛШ, мм Δ%	34,33±2,07	32,01±3,13 -7,24	34,42±2,70	31,19±1,76* -10,36	34,59±1,67	31,34±1,93* -10,37	34,42±1,95	31,03±1,16* -10,92
КДР ЛШ, мм Δ%	54,47±3,79	52,04±2,22 -4,67	54,67±3,16	49,45±1,19* -10,56	54,43±2,08	48,48±1,76* -12,27	54,52±2,23	46,91±2,02* -16,22
КСО ЛШ, мл Δ%	63,14±5,51	62,97±4,63 -0,26	63,76±4,97	59,97±4,06 -6,32	62,55±2,77	58,27±3,40 -7,35	62,65±5,15	56,77±4,16 -10,36
КДО ЛШ, мл Δ%	145,82±6,79	143,72±2,12 -1,46	145,93±6,79	142,22±3,17 -2,61	145,88±3,91	139,77±5,34 -4,37	145,12±6,49	139,18±2,16 -4,27
ВТС ЛШ, од Δ%	0,53±0,01	0,52±0,02 -1,92	0,54±0,03	0,50±0,02 -8,00	0,55±0,01	0,42±0,02* -30,95	0,54±0,04	0,38±0,01* -42,11
ФВ, % Δ%	55,57±1,36	56,81±3,14 2,18	55,67±2,29	59,56±2,19 6,53	53,94±0,46	60,92±1,47* 11,95	55,73±1,39	61,27±3,33 9,41
Е/А, ум.од. Δ%	0,77±0,02	0,80±0,03 3,75	0,79±0,01	1,01±0,09* 21,78	0,76±0,03	1,11±0,03 * 31,53	0,79±0,04	1,14±0,02* 30,70
DT, мс Δ%	199,29±12,23	190,64±14,14 -4,54	201,39±19,14	189,62±9,76 -6,21	199,21±12,22	187,83±11,11 -6,06	201,44±12,74	184,28±13,81 -9,31
IVRT, мс Δ%	104,29±9,72	99,94±4,91 -4,35	103,75±6,45	86,01±5,91* -20,62	102,29±6,49	86,45±10,03* -18,32	106,33±7,51	86,84±4,93* -22,44

Примітка: 3. * – p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування

гіперглікемії у хворих на ЦД 2-го типу за рахунок зменшення реабсорбції глюкози в нирках, а отже, збільшення екскреції глюкози із сечею [23]. Є дані про те, що застосування НГК 2-го типу як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими гіпоглікемічними препаратами призводить до зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на ЦД 2-го типу, включаючи хворих з хронічною хворобою нирок II або III стадії [24]. За результатами міжнародного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження EMPA-REG OUTCOME [11] є повідомлення про те, що прийом емплагліфлозину супроводжувався збільшенням концентрації як ХС ЛПВЩ та зниженням концентрації ХС ЛНЩ.

Внаслідок лікування частина пацієнтів активно втрачала масу тіла. У середньому у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, за 12 тижнів спостереження встановлено зменшення ІМТ на 11,89% (p<0,05) у пацієнтів II групи та на 15,78% (p<0,05) у пацієнтів IV групи.

Також оцінювали показники кардіального ремоделювання у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу залежно від отриманого лікування (табл. 3). У пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, які додатково отримували порівняно зі здоровими особами, через 12 тижнів лікування відзначене вірогідне зменшення сту-

пеня гіпертрофії ЛШ за даними ІММЛШ, відповідно на -11,74% (p<0,05) в II групі та на -15,59% (p<0,05) в IV групі.

У II, III і IV групах хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу відзначали зменшення середніх значень показника кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР). Так, у пацієнтів II групи такий параметр зменшився на -10,56% (p<0,05), у III групі такий параметр зменшився на

-12,27% (p<0,05), у пацієнтів IV групи – на -16,22% (p<0,05). Не відзначена вірогідна різниця у динаміці зазначеного показника залежно в I групі (p>0,05).

Спостерігали також зменшення середніх значень кінцевого систолічного розміру (КСР) лівого шлуночка. Так, у хворих II групи КСР зменшився на -10,36% (p<0,05), у пацієнтів III групи – на -10,37% (p<0,05), у хворих IV групи – на -10,92% (p<0,05).

Дослідження характеру трансмітрального діастолічного кровоплину показало, що порушення діастолічної функції ЛШ мало місце у 72,91% хворих на СІХС із супутнім ЦД 2 типу до лікування. За результатами 12-тижневого лікування у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, вірогідно зменшилась відносна товщина стінки ЛШ (ВТС ЛШ) відповідно на -30,95% (p<0,001) у пацієнтів III групи та на -42,11% (p<0,001)

у пацієнтів IV групи. Незалежно від додаткового призначення препаратів достовірно отримали підтвердження зменшення порушення процесів релаксації міокарда за даними зростання відношення Е/А відповідно в II групі на 21,78% ($p < 0,001$), в III групі – на 31,53% ($p < 0,001$), в IV групі – на 30,70% ($p < 0,001$).

Отже, застосування емплагліфлозину вірогідно зменшує структурно-функціональну перебудову лівих відділів серця у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу та сприяє зменшенню діастолічної дисфункції ЛШ, що, своєю чергою, сповільнює прогресування серцевої недостатності та формування електричної нестабільності міокарда.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Нищук-Олійник Н.Б. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Haas A. V., McDonnell M.E. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018; 47(1): 51–63.
2. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) “Stabilna ishemichna khvoroba sertsia”. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ykpm_d_ihs.pdf.
3. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020 Jan; 41(2): 255–323. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
4. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) “Tsukrovyy diabet II typu”. Nakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012 roku. 2012. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm_d.pdf.
5. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva PP – Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO technical report series ; 894). URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
6. Pastor A., Conn J., MacIsaac R.J., Bonomo Y. Alcohol and illicit drug use in people with diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020; 8(3): 239–48.
7. Litwak L.E., Elbert A., Faingold C., Grosembacher L.A., Proietti A., Puchulu F. Insulinoterapia en situaciones especiales. *MEDICINA* (Buenos Aires). 2017; 77(5): 410–421.
8. Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 1–15.
9. Nechyporuk N. Korvityn® – novi mozhlyvosti vidomoho preparatu kriz pryzmu doslidzhen. *Zdorovia Ukrainy*. 2019 Sep (cited 2022 May 24); 65(4): 37–37. URL: <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/1/9/1569415673.pdf#page=37>.
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(22): 2117–2128.
11. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A., et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(19): 1526–34.
12. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Woerle H.J., et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014; 2(5): 369–384.
13. Scheen A.J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. 2020; 16(10): 556–577.
14. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(12): 761–72.
15. Anker S.D., Khan M.S., Shahid I., Filippatos G., Coats A.J.S., Butler J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(8): 1250–1255.
16. Hiruma S., Shigiyama F., Hisatake S., Mizumura S., Shiraga N., Hori M., et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 1–13.

17. Zhang Y.J., Han S.L., Sun X.F., Wang S.X., Wang H.Y., Liu X., et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018; 97(43).
18. Lazoryshynets V.V., Kovalenko V.M., Potashev S.V., Fedkiv S.V., Rudenko A.V., Vitovskiy R.M., et al. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020 Dec; (4 (41) SE-RECOMMENDATIONS). URL: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/391>.
19. Zaremba V.S., Myskiv V.S., Chorniak N.I. Vplyv kompleksnoho likuvannia z vykorystanniam vodorozchynnoi formy kvartsetynu (korvitynu) na pokaznyky endotelialnoi funktsii ta lipidnoho spektru krovi u khvorykh na syndrom diabetichnoi stopy. *Praktychna medytsyna*. 2011; 17(3): 13–20.
20. M. Eid H., S. Haddad P. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Curr Med Chem*. 2017; 24(4): 355–364.
21. Mohos V., Pánovics A., Fliszár-Nyúl E., Schilli G., Hetényi C., Mladěnka P., et al. Inhibitory effects of quercetin and its human and microbial metabolites on xanthine oxidase enzyme. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2681.
22. Mondal A., Maity T.K., Bishayee A. Analgesic and anti-inflammatory activities of quercetin-3-methoxy-4'-glucosyl-7-glucoside isolated from Indian medicinal plant *Melothria heterophylla*. *Medicines*. 2019; 6(2): 59.
23. Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., Tang W., Greasley P.J., Peilot Sjögren H., et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21(12): 2684–2693.
24. Takahashi K., Nakamura A., Furusawa S., Yokozeki K., Sugawara H., Yanagisawa H., et al. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2020; 22: 100244.

Семчишин Мирослава Григорівна,
доктор медичних наук,
асистент кафедри невропатології та нейрохірургії ФПДО,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
semcimiroslava9@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3761-2927>
м. Львів, Україна

Задорожна Божена Володимирівна,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини ФПДО
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
bozhenazadorozhna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>
м. Львів, Україна

Шевага Володимир Миколайович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри неврології
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
shevaga.volodymyr@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2402-1829>
м. Львів, Україна

Задорожний Андрій Михайлович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри інфекційних хвороб,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
zadorozhnyi.andrij@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1116-2836>
м. Львів, Україна

Актуальні питання нейрореабілітації в бійців ООС та в потерпілих мирної території після черепно-мозкової травми

Вступ. Черепно-мозкова травма залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, а її наслідки є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. Незважаючи на вивчення клінічних, структурно-морфологічних, біохімічних, нейрофізіологічних, гемодинамічних змін у пацієнтів, котрі перенесли ЧМТ, вона не здає своїх лідируючих позицій серед причин інвалідності у людей молодого і середнього віку, найбільш активної в трудовому і соціальному сенсі частини населення. Поглиблене вивчення віддаленого періоду ЧМТ є необхідним у зв'язку із великим процентом її наслідків і відсутністю кореляції між клінічною симптоматикою гострого та віддаленого періоду травми головного мозку.

Мета дослідження. Вивчити вплив дії препаратів ентропу та пірацетаму на структурно-морфологічні, біохімічні, нейрофізіологічні, гемодинамічні процеси головного мозку для покращення результатів комплексного лікування легкої ЧМТ (струсу головного мозку) при проведенні реабілітаційних заходів у віддаленому періоді.

Матеріали та методи. Обстежено 82 потерпілих мирної території та 82 бійців ООС із легкою ЧМТ (СГМ) у віддаленому періоді. Усі пацієнти були чоловічої статі. Вивчено динаміку функціонального стану головного мозку за даними електроенцефалографії (ЕЕГ), церебрального кровоплину методом ультразвукової доплерографії (УЗДГ) та характеристики когнітивних порушень за шкалою MMSE.

Результати досліджень та їх обговорення. Використання пірацетаму і ентропу в комплексному лікуванні хворих із легкою ЧМТ (СГМ) у віддаленому періоді в порівнянні зі стандартною терапією позитивно впливало на динаміку змін ЕЕГ та когнітивних функцій. Результати дослідження засвідчили, що церебральна гемодинаміка на фоні лікування з додаванням до стандартного протоколу пірацетаму і ентропу істотно не змінювалась. Дані дослідження пацієнтів за шкалою MMSE підтвердили антиамнестичну направленість фармакотерапевтичного ефекту обох ноотропних препаратів (пірацетаму і ентропу) в аспекті впливу на когнітивну дисфункцію.

Висновки. Лікування хворих із легкою ЧМТ у віддаленому періоді з використанням пірацетаму і ентропу засвідчує мульти-модальну дію даних препаратів на ЦНС, їх значний фармакотерапевтичний потенціал та сприяє ефективності нейрореабілітаційних заходів, які покращують якість життя хворих, які перенесли травму головного мозку.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, струс головного мозку, бійці ООС, потерпілі мирної території, пірацетам, ентроп.

Semchyshyn Myroslava, Doctor of Medicine, Assistant Professor at the Department of Neuropathology and Neurosurgery FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, semcimiroslava9@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3761-2927>, Lviv, Ukraine

Zadorozhna Bozhena, Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department Rehabilitation and Non-traditional Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bozhenazadorozhna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6717-5233>, Lviv, Ukraine

Shevaga Volodymyr, Doctor of Medicine, Professor, Professor at the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, shevaga.volodymyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2402-1829>, Lviv, Ukraine

Zadorozhnyi Andriy, PhD, Associate Professor at the Department of infectious diseases, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, zadorozhnyi.andriy@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1116-2836>, Lviv, Ukraine

Topical issues of neurorehabilitation in fighters of Joint Force Operation and victims of peaceful territory after traumatic brain injury

Traumatic brain injury remains one of the most urgent problems of modern medicine, and its consequences are not only a medical, but also a socio-economic problem. Despite the study of clinical, structural-morphological, biochemical, neurophysiological, hemodynamic changes in patients who have suffered traumatic brain injury, it does not give up its leading position among the causes of disability in young and middle-aged people, the most active in the labor and social sense of the population. An in-depth study of the distant period of traumatic brain injury is necessary, due to the high percentage of its consequences, and the lack of a correlation between the clinical symptoms of acute and distant periods of brain injury.

Purpose of study. The purpose of the study is to learn about the effects of entrop and piracetam on structural and morphological, biochemical, neurophysiological, hemodynamical processes in brain to improve the results of an integrated treatment of a mild Traumatic Brain Injury (concussion) when ensuring rehabilitative measures in the remote period of time.

Content. Inspected 82 civilians and 82 JFO combatants with mild TBI in the remote period of time. All patients were males. The dynamic of functioning brain state has been studied using the electroencephalography data. Cerebral blood flow has been studied using the ultrasonic dopplerography method and characteristic of the cognitive disorders by MMSE.

Results. In the remote period of time the use of piracetam and entrop in the integrated treatment of patients with mild TBI has positively affected the EEG and cognitive functions trends. The study results have shown that the cerebral hemodynamic didn't change significantly after adding piracetam and entrop to the standart treatment protocol. These researches on patients by MMSE scale confirmed anti-amnestic focus of pharmacotherapeutic effect in both nootropic drugs (piracetam and entrop) in aspect of impact on cognitive dysfunction.

To summarize. Treatment of patients with mild TBI in remote period with usage of piracetam and entrop demonstrates the multimodal effect of these drugs on CNS, their great pharmaceutical potential and contributes to the effectiveness of neurorehabilitation measures, which improve quality of life of patients, who had brain injuries.

Key words: traumatic brain injuries, concussion, fighters of Joint Force Operation, victims of peaceful territory, piracetam, entrop.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини [3; 4; 9], а її наслідки є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою [12], особливо при проведенні реабілітаційних заходів у віддаленому періоді. Незважаючи на вивчення клінічних, структурно-морфологічних, біохімічних, нейрофізіологічних, гемодинамічних змін у пацієнтів, котрі перенесли ЧМТ, вона не здає своїх лідируючих позицій серед причин інвалідності у людей молодого і середнього віку, найбільш активної в трудовому і соціальному сенсі частини населення [1; 2; 9]. Поглиблене вивчення віддаленого періоду ЧМТ є необхідним у зв'язку із великим процентом її наслідків і відсутністю кореляції між клінічною симптоматикою гострого та віддаленого періоду травми головного мозку [8; 12].

ЧМТ призводить до виникнення функціональних порушень кіркової нейродинаміки та органічних змін головного мозку з формуванням в кінцевому результаті рубцево-спайкових змін при мирній травмі та дистрофічно-атрофічних змін при бойовій травмі [11; 12]. У свою чергу, вказані зміни у віддаленому періоді призводять до зниження або втрати працездатності у пацієнтів [12; 13], що потребує проведення реабілітаційних заходів протягом тривалого часу.

У клінічній картині післятравматичного періоду різні автори виділяють такі клінічні синдроми:

вегетативно-судинний, вестибулярний, вогнищевий, гіпертензійний, епілептичний, гіпоталамічний, екстрапірамідний, а також психопатологічні синдроми: астено-невротичний, іпохондричний, психоорганічний, синдром післятравматичних стресових розладів (ПТСР). Вказані синдроми не зустрічаються ізольовано, а в більшості випадків спостерігається їх різноманітне поєднання [1; 3; 9].

Нейродинамічні та структурні зміни головного мозку розвиваються в послідовності реакцій: дисфункція – дисциркуляція – дистрофія – атрофія [12]. Наведені дані обґрунтовують доцільність подальших досліджень, що дозволить поглибити знання про патогенез ЧМТ, підвищити ефективність її терапії та профілактику наслідків [4; 5; 6; 14].

Методологія та методи дослідження. Мета роботи – вивчити динаміку функціонального стану мозку за даними електроенцефалографії (ЕЕГ), ультразвукової доплерографії (УЗДГ), характеристику когнітивних порушень при реабілітації хворих у віддаленому періоді ЧМТ на фоні терапії ентропом і пірацетамом.

Нами було обстежено і проведено лікування вказаними препаратами, які додавались до стандартного протоколу у 82 потерпілих мирної території (середній вік 34,26±0,9) та у 82 бійців ООС (середній вік 29,88±1,7) із легкою ЧМТ у віддаленому періоді. Тривалість періоду від моменту отримання травми становила 2 роки.

Всі пацієнти були чоловічої статі зі струсом головного мозку (СГМ) і рандомізовані на 4 групи:

1) 22 потерпілих мирної території і 22 бійців ООС, які отримували базисну терапію згідно з клінічним протоколом медичної допомоги при ЧМТ (група порівняння - контрольна група);

2) 20 потерпілих мирної території і 20 бійців ООС, які до базисної терапії додатково отримували пірацетам в дозі 0,8 г двічі на добу до їжі впродовж 1 місяця;

3) 20 потерпілих мирної території і 20 бійців ООС, які до базисної терапії додатково отримували ентроп в дозі 100 мг двічі на добу після їжі впродовж 1 місяця;

4) 20 потерпілих мирної території і 20 бійців ООС, які до базисної терапії додатково отримували пірацетам і ентроп за вказаними схемами протягом 1 місяця.

Переносимість пірацетаму і ентропу була доброю у всіх обстежених нами пацієнтів. Побічних ефектів від проведеного лікування, як і випадків, котрі призвели б до небажаних наслідків або прогресування захворювання, ми не відмічали. Оцінка результатів проводилася на 30 день лікування.

Виклад основного матеріалу дослідження. Хворі скаржились на біль голови, запаморочення, нудоту, блювоту, шум в голові, порушення сну та вегетативні розлади. Неврологічно у них відмічався ністагм, м'язова гіпотонія, асиметрія рефлексів, оболонкові симптоми, в т.ч. симптом Керніга. Функціональну активність головного мозку досліджували за допомогою ЕЕГ та УЗДГ. Розподіл потерпілих мирної території і бійців ООС по групах за показниками ЕЕГ при легкій ЧМТ (СГМ) ми відобразили в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за показниками ЕЕГ при легкій ЧМТ (СГМ) у віддаленому періоді

Групи хворих	Показники ЕЕГ	Потерпілі мирної території		Бійці ООС	
		n=22	%	n=22	%
1 група	альфа ритм	•10 (p>0,05)	45,46	#6 (p>0,05)	27,27
	бета ритм	•8 (p>0,05)	36,36	12 (p>0,05)	54,55
	дельта ритм	2 (p>0,05)	9,09	2 (p>0,05)	9,09
	тета ритм	*2 (p>0,05)	9,09	#2 (p>0,05)	9,09
2 група		n=20	%	n=20	%
	альфа ритм	11 (p>0,05)	55,00	8 (p>0,05)	40,00
	бета ритм	7 (p>0,05)	35,00	9 (p>0,05)	45,00
	дельта ритм	1 (p>0,05)	5,00	2 (p>0,05)	10,00
3 група		n=20	%	n=20	%
	альфа ритм	13 (p>0,05)	65,00	10 (p>0,05)	50,00
	бета ритм	6 (p>0,05)	30,00	8 (p>0,05)	40,00
	дельта ритм	1 (p>0,05)	5,00	1 (p>0,05)	5,00
4 група		n=20	%	n=20	%
	альфа ритм	•17 (p>0,05)	85,00	#13 (p>0,05)	65,00
	бета ритм	•2 (p>0,05)	10,00	6 (p>0,05)	30,00
	дельта ритм	1 (p>0,05)	5,00	1 (p>0,05)	5,00
	тета ритм	•0 (p>0,05)	0	#0 (p>0,05)	0

Примітки: p – достовірність різниць між 1 і 2 групами потерпілих мирної території і між 1 і 2 та 1 і 3 групами бійців ООС; *p – достовірність різниць між 1 і 3 групами потерпілих мирної території; •p – достовірність різниць між 1 і 4 групами потерпілих мирної території; #p – достовірність різниць між 1 і 4 групами бійців ООС

За результатами дослідження (табл. 1) не встановлено достовірних відмінностей за показниками ЕЕГ (p>0,05) в межах жодної групи з ідентично проведеним курсом лікування при легкій ЧМТ (СГМ) у віддаленому періоді. Порівнюючи показники ЕЕГ 1 та 2 групи у потерпілих мирної території та у бійців ООС, достовірних різниць (p>0,05) не виявлено. У потерпілих мирної території тета-ритм частіше реєструвався в 1 групі, яка отримувала базисну терапію, на відміну від 3 групи, яка ще додатково отримувала ентроп (*p<0,05). У бійців ООС між 1 і 3 групами різниця показників ЕЕГ виявилась недостовірною (p>0,05). Достовірне зростання альфа-ритму (•p<0,05) та зменшення бета- і тета-ритмів (•p<0,05) виявилось у потерпілих мирної території в 4 групі, яка до базисної терапії додатково отримувала

пірацетам і ентроп. У бійців ООС достовірні відмінності спостерігались в 4 групі щодо зростання альфа-ритму (#p<0,05) і зменшення тета-ритму (#p<0,05). Таким чином, можна константувати, що використання пірацетаму і ентропу в комплексному лікуванні хворих із легкою ЧМТ (СГМ) у віддаленому періоді, в порівнянні із стандартною терапією, позитивно впливало на динаміку змін ЕЕГ.

У цих же групах методом ультразвукової доплерографії досліджували стан церебральної гемодинаміки у віддаленому періоді легкої ЧМТ (СГМ) з додаванням до стандартної терапії пірацетаму і ентропу. Дослідження виявило тенденцію до зростання в артеріях головного мозку швидкостей кровоплину під впливом лікування даними препаратами (табл. 2).

Показники швидкості кровоплину (см/сек) в судинах мозку при легкій ЧМТ (СГМ) у потерпілих мирної території і бійців ООС

Артерія		Контрольна група, n=20			
		до лікування		після лікування	
СМА	Права	63,25±1,68		63,80±1,69	
	Ліва	64,60±1,61		65,15±1,63	
ХА	Права	38,80±1,07		39,08±1,05	
	Ліва	39,10±1,05		39,54±1,06	
Артерія		Потерпілі мирної території, n=30		Бійці ООС, n=30	
ЧМТ (СГМ)		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
СМА	Права	63,10±1,68 p>0,05	68,90±1,45 *p<0,05	62,40±1,68 p>0,05	67,20±1,47 p>0,05
	Ліва	64,15±1,64 p>0,05	69,42±1,41 *p<0,05	63,55±1,65 p>0,05	68,69±1,42 p>0,05
ХА	Права	37,75±1,02 p>0,05	40,81±1,11 p>0,05	36,84±1,04 p>0,05	39,95±1,12 p>0,05
	Ліва	38,50±1,07 p>0,05	41,25±1,12 p>0,05	36,91±1,09 p>0,05	40,48±1,13 p>0,05

Примітки: *p – достовірність різниць щодо контролю; p – достовірність різниць між однойменними судинами до та після лікування у потерпілих мирної території і бійців ООС

Із даних табл. 2 видно, що при СГМ до лікування показники в досліджуваних артеріях як у групі потерпілих мирної території, так і у групі бійців ООС не відрізнялись між собою (p>0,05). Після лікування пірацетамом і ентропом швидкість кровоплину в артеріях каротидного і вертебро-базиллярного басейнів зросла в обох досліджуваних групах, однак достовірна різниця відносно контролю відмічалась лишень у групі потерпілих мирної території в двох СМА (*p<0,05). Не виявлено достовірних різниць в межах досліджуваних груп між однойменними судинами у потерпілих мирної території і у бійців ООС, як до лікування (p>0,05), так і після лікування (p>0,05).

Таким чином, результати дослідження засвідчили, що церебральна гемодинаміка на фоні лікування з додаванням до стандартного протоколу пірацетаму і ентропу істотно не змінювалась, тому стверджувати, що дані препарати позитивно впливають на кровоплин головного мозку при легкій ЧМТ (СГМ), не будемо і стримуємо рекомендації їх включення в комплекс терапевтичних заходів власне для нормалізації церебральної гемодинаміки при ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

Когнітивна дисфункція в поєднанні з астенічним синдромом у віддаленому періоді після ЧМТ приводить до соціально-побутової дезадаптації, тому була

проведена порівняльна характеристика динаміки когнітивних функцій за шкалою MMSE у хворих на фоні терапії ентропом і пірацетамом (основна група) та при стандартній терапії (контрольна група).

Як свідчать дані табл. 3, у всіх хворих у віддаленому періоді після ЧМТ (СГМ) до лікування відмічались когнітивні порушення різного ступеня виразності. За шкалою MMSE, до лікування у 32,8% хворих рівень когнітивної дисфункції визначався як легкі когнітивні порушення, а у 67,2% хворих – як помірні когнітивні порушення, за відсутності різниць між групами. Після 30 днів лікування в обох групах відмічались статистично значимі і більш виражені в основній групі покращення когнітивних функцій у формі зростання загального балу до 24,1±0,3 (p<0,01), і в контрольній групі до 23,7±0,2 (p<0,05) за рахунок достовірного збільшення в розділі «увага і рахування» (в основній групі до 3,8±0,1 (p<0,01), і в контрольній групі до 3,8±0,1 (p<0,05)). На фоні терапії ентропом і пірацетамом, на відміну від контролю, достовірно зросли показники в розділах «орієнтація» до 9,6±0,1 (p<0,01) і «пам'ять» до 1,6±0,1 (p<0,01). Отримані результати підтверджують антиамнестичну направленість фармакотерапевтичного ефекту обох ноотропних препаратів (пірацетаму і ентропу) в аспекті впливу на когнітивну дисфункцію.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика динаміки когнітивних функцій за шкалою MMSE у хворих на фоні терапії ентропом і пірацетамом

Показники в балах	Основна група, n=30		Контрольна група, n=20	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
орієнтація – 10	9,2±0,2	*9,6±0,1	9,1±0,2	9,2±0,2
сприйняття – 3	2,7±0,1	2,8±0,1	2,6±0,1	2,7±0,1
увага і рахування – 5	3,4±0,1	*3,8±0,1	3,4±0,1	*3,8±0,1
пам'ять – 3	1,2±0,1	*1,6±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1
гностична сфера – 9	6,8±0,1	7,0±0,1	6,8±0,2	6,9±0,2
Загальний бал – 30	22,8±0,2	*24,1±0,3	22,9±0,2	*23,7±0,2

Примітки: *p<0,05 – достовірність різниць на фоні лікування

Висновки.

1. Комплексне лікування з використанням пірацетаму і ентропу покращує функціональну активність головного мозку та основні когнітивні функції у хворих у віддаленому періоді легкої ЧМТ (СГМ), приводить до редукції астеничного синдрому і сприяє ефективності

нейрореабілітаційних заходів, які покращують якість життя хворих та членів їх сімей.

2. Результати дослідження свідчать про мультимодальну дію ентропу і пірацетаму на ЦНС, а також про значний фармакотерапевтичний потенціал вказаних ліків при реабілітації хворих, які перенесли легку ЧМТ (СГМ).

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Семчишин М.Г. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті. Задорожна Б.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті. Шевага В.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті. Задорожний А.М. – аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Alexander W. Pharmacotherapy for Post-traumatic stress disorder in Combat Veterans. *P&T*. 2014; Vol. 37(1). P. 32–38.
- Biloshytskyi, V., Huk, A., Bondar, T., Stepanenko, I., & Solonovych, O. Optimizing Cognitive Neurorehabilitation of Patients with Combat Traumatic Brain Injuries. *International neurological journal*. 2022. 5:70–75. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.5.83.2016.78473>.
- Evans R.W. Posttraumatic Headaches in Civilians, Soldiers and Athletes. *Neurol. Clinic*. 2014; Vol. 32(2): 283–303.
- Grygorova I., Teslenko O., Grygorov M. The effectiveness of Cogniphen usage in the complex therapy of a craniocerebral trauma. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohii*. 2017; 25(4): 59–65.
- Grygorova I., Teslenko O. The clinical effectiveness of Neuromidin and its influence on the processes of neuroplasticity in cranial-cerebral injury. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohii*. 2018; 26 (2): 13–8.
- Grygorova I., Teslenko O., Novak A., Tykhonova L. Effect of the drug Entrop on cognitive function and quality of life of patients with craniocerebral trauma. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohii*. 2017; 25(2): 11–5.
- Grygorova I., Novak A. Clinical and diagnostic aspects of mild traumatic brain injury. *International medical journal*. 2016; 3: 68–71.
- Guriev S., Kravtsov D., Kazachkov V., Ordaty A. Mine-blast trauma as a result of nowadays combat: evidence from the counter terrorist operation in the eastern Ukraine. *Trauma*. 2015; 16(6): 5–8.
- Karvatska N., Rudnitskii R., Karvatska T., Kuryk V., Grinko N. Patogenetic mechanisms of posttraumatic stress disorder development in the participants of antiterrorist operation. *Clinical and experimental pathology*. 2017; T. XVI, 1(59): 75–8.
- Korshnyak V, Sukhorukov V. Cliniconeurological and neuropsychological aspects of acute of mild cranial brain trauma caused by shock wave. *EUREKA: Health Sciences*. 2016; 1: 14–18.
- Shkolnyk V., Fesenko H. Prognosis of the risk of long-term disability prolongation at traumatic brain injury. *International medical journal*. 2017; 2: 86–88.
- Shkolnyk V., Naumenko L., Fesenko H., Golyk V., Koval M. Consequences of traumatic brain injury as a cause of disability: problems of expertise. *Family medicine*. 2015; 4(60): 85–88.
- Storozhuk L., Dovgalyuk T., Grinevich Y., Veremii L. Evaluating the valuating the effectiveness of rehabilitation measures for parcipants in the antiterrorist operation, who got a craniocerebral injury. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine*, 2018; 3. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.3.8263>.
- Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA. et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012; 308: 1993–2000.

Стойка Василь Володимирович,

*кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії медичного факультету,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

Vasyl.Stoyka@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0003-2219-2544>

м. Ужгород, Україна

Мінеральна щільність та метаболізм кісткової тканини у разі тиреотоксикозу

Вступ. Тиреотоксикоз – патологічний стан організму, що зумовлений підвищеним вмістом у крові гормонів щитовидної залози. Поширеність цієї патології зростає з віком. У віковому періоді від 40 до 60 років становить 0,45%, а після 60 років ризик захворювання зростає та становить 1,4%.

Мета дослідження – на основі даних літератури проаналізувати стан кісткової тканини в умовах тиреотоксикозу.

Матеріали та методи – контент-аналіз літератури з питань дослідження мінеральної щільності та метаболізму кісткової тканини у хворих із синдромом тиреотоксикозу.

Результати досліджень та їх обговорення. Гормони щитовидної залози у фізіологічних концентраціях грають важливу роль у розвитку скелета, досягненні піку кісткової маси і підтримці маси кістки у зрілому віці. Доведено, що вплив тиреоїдних гормонів на клітини кістки здійснюється за допомогою гормон-рецепторних взаємодій. Рецептори для тиреоїдних гормонів і ТТГ виявлено на остеобластах і остеокластах, що свідчить про їх пряму дію на клітину.

Присутність кальцію у скелеті в основному визначає мінеральну щільність кістки. Тиреотоксикоз пов'язаний з негативним балансом кальцію. У разі тиреотоксикозу зниження щільності кістки спостерігають у 10–20% пацієнтів. Це пов'язано з порушенням ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення метаболізму з непропорційним збільшенням кісткової резорбції і підвищенням кісткоутворення, проте активізація кісткоутворення нездатна повністю компенсувати втрати кісткової маси на тлі посиленої резорбції.

З виразністю гіпертиреозу зростає концентрація у сироватці крові лужної фосфатази, остеокальцину, остеопротегерину і фактора росту фібробластів FGF-23, що свідчить про підвищення кісткового метаболізму, що супроводжується активацією резорбції кістки.

У разі субклінічного гіпертиреозу показники ТТГ знижені за нормального рівня Т3 і Т4 або підвищений рівень гормонів щитовидної залози за придушення ТТГ. Він пов'язаний зі зниженням МЩКТ, підвищеною крихкістю кістки з високим ризиком переломів.

Висновки. Розвиток скелета та його підтримка регулюється нормальним балансом тиреоїдних гормонів. Гіпертиреозидизм асоціюється з подовженням циклу ремоделювання кістки, підвищенням резорбції та кісткоутворення. Однак активізація кісткоутворення, що спостерігається у разі тиреотоксикозу, не здатна повністю компенсувати втрату кісткової маси на фоні посиленої резорбції, що призводить до остеопорозу та підвищення ризику переломів.

Ключові слова: тиреотоксикоз, остеопороз, гормони щитовидної залози, переломи.

Stoika Vasyl Volodymyrovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Vasyl.Stoyka@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-2219-2544>, Uzhhorod, Ukraine

Mineral density and bone metabolism in patients with thyrotoxicosis

Introduction. Hyperthyroidism is a pathological condition of the body due to increased of thyroid hormones in blood. The prevalence of this pathology increases with age. In the age period from 40 to 60 years it is 0.45%, and after 60 years the risk of the disease increases and is 1.4%.

Aim is to analyze the condition of bone tissue in the conditions of thyrotoxicosis on the basis of literature data.

Materials and methods are content analysis of the literature on studies of mineral density and bone metabolism in patients with thyrotoxicosis syndrome.

Results. Thyroid hormones at physiological concentrations have an important role in skeletal development, reaching peak bone mass and maintaining bone mass during adulthood. It is proved that the effect of thyroid hormone on bone cells is carried out by hormone-receptor interactions. Receptors for thyroid hormones and TSH are found on osteoblasts and osteoclasts, which testifies to their direct action on the cell.

The presence of calcium in the skeleton is mainly determined the bone mineral density. Hyperthyroidism is associated with negative calcium balance. When thyrotoxicosis decrease the bone density is observed in 10–20% of patients.

This is due to a violation of bone remodeling by increasing metabolism with a disproportionate increase in bone resorption and increased bone formation, but the activation of bone formation cannot fully compensate for the loss of bone mass in the background enhanced resorption.

With increasing severity of hyperthyroidism concentration in serum alkaline phosphatase, osteocalcin, and osteoprotegerin growth factor FGF-23 of fibroblasts, indicating increased bone metabolism accompanied by activation of bone resorption.

When reducing subclinical hyperthyroidism TSH with normal T3 and T4, or elevated levels of thyroid hormones in the suppression of TSH. It is associated with decreased bone mineral density, increased fragility of bones with a high risk of fractures.

Conclusions. Skeletal development and maintenance is regulated by a normal balance of thyroid hormones. Hyperthyroidism is associated with a prolonged cycle of bone remodeling, increased resorption and bone formation. However, the activation of bone formation observed in thyrotoxicosis is not able to fully compensate for the loss of bone mass against the background of increased resorption, which leads to osteoporosis and increased risk of fractures.

Key words: hyperthyroidism, osteoporosis, thyroid hormones, fractures.

Вступ. Тиреотоксикоз – патологічний стан організму, що зумовлений підвищенням вмістом у крові гормонів щитовидної залози. Тиреотоксикоз – це синдром (сукупність симптомів), який може бути проявом таких захворювань, як: дифузно-токсичний зоб, вузловий зоб, аутоімунний тиреоїдит (тиреотоксична фаза). Крім того, розрізняють субклінічний тиреотоксикоз як ситуацію, коли у пацієнта виявляється знижений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у поєднанні з нормальними рівнями вільного тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Жінки практично в 10 разів частіше страждають на захворювання щитовидної залози. Поширеність цієї патології зростає з віком. У віковому періоді від 40 до 60 років становить 0,45%, а після 60 років ризик захворювання зростає та становить 1,4%.

Мета дослідження – на основі даних літератури проаналізувати стан кісткової тканини в умовах тиреотоксикозу.

Матеріали та методи – контент-аналіз літератури з питань дослідження мінеральної щільності та метаболізму кісткової тканини у хворих із синдромом тиреотоксикозу.

Результати досліджень та їх обговорення.

Тиреоїдні гормони необхідні для нормального росту та розвитку організму. Т3 і Т4 містять у своєму складі атоми йоду, синтезуються та секретуються клітинами фолікулярного епітелію щитовидної залози. У вивільненні гормонів щитовидної залози бере участь ТТГ, що виробляється передньою часткою гіпофіза. Вироблення ТТГ регулюється гіпоталамусом за допомогою тиреоліберину. У разі зниження рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові збільшується біосинтез та вивільнення ТТГ, який, зв'язуючись із рецепторами клітин щитовидної залози, запускає каскад біохімічних реакцій, що призводять до вивільнення Т3 та Т4. У печінці Т4 метаболізується до Т3 і обидва ці гормони замикають петлю негативного зворотного зв'язку, пригнічуючи продукцію ТТГ [1].

Т3 і Т4, що надійшли в кров, зв'язуються з білками сироватки крові, що здійснюють транспортну функцію. Т3 у 3–5 разів активніший, ніж Т4. Т3 циркулює в крові переважно у вільному вигляді, активність його вища за рахунок низького зв'язку з білками крові, біодоступність висока – він легко проникає через клітинні мембрани, досягаючи ядра.

Т3 і Т4 чинять багатосторонній стимулюючий вплив на всі види обміну – водно-сольовий, білковий, жировий, вуглеводний та енергетичний, регулюють функцію органів та тканин, їх трофіку та метаболізм [2]. За допомогою посилення окислювально-відновних процесів вони підвищують потребу тканин у кисні, стимулюють зростання та клітинне диференціювання. У полі зору дослідників перебувають питання щодо впливу фізіологічних і високих концентрацій тиреоїдних гормонів на кісткову тканину.

Вплив високих концентрацій тиреоїдних гормонів на кісткову тканину

Гормони щитовидної залози у фізіологічних концентраціях відіграють важливу роль у розвитку скелета, досягненні піку кісткової маси та підтримці маси кістки у зрілому віці [3–5]. Доведено, що вплив тиреоїдних гормонів на клітини кістки здійснюється за допо-

могою гормон-рецепторних взаємодій. Рецептори для тиреоїдних гормонів та ТТГ виявлені в остеобластах та остеокластах, що свідчить про їх пряму дію на клітину [6]. Хоча остеобласти та остеокласти експресують низький рівень білкового рецептора ТТГ, він розглядається як прямий ключовий негативний регулятор метаболізму кістки, що призводить до втрати кісткової маси [7]. ТТГ грає велику роль у розвитку субклінічного гіпертиреозу та тиреотоксикозу.

Проліферативна активність остеобластів та їхній метаболізм контролюється фізіологічними концентраціями тиреоїдних гормонів. Під їх контролем перебуває біосинтез колагену 1 типу, кісткового ізоферменту лужної фосфатази, остеокальцину та інсуліноподібного фактора росту-1 [8].

Дослідження мінеральної щільності кістки у пацієнтів із тиреотоксикозом

Присутність кальцію у скелеті переважно визначає мінеральну щільність кістки. Тиреотоксикоз пов'язаний з негативним балансом кальцію, проте гіперкальціємія може мати місце у середньому у 20% пацієнтів із гіпертиреозом [9]. Внаслідок підвищеного метаболізму кісткової тканини, гіперкальціємії інгібується секреція паратгормону, знижується ниркове гідроксидування вітаміну D3. Підвищення метаболічного кліренсу, пов'язане з тиреотоксикозом, призводить до зниження циркуляції 1,25(OH)2 вітаміну D, що негативно відбивається на абсорбції кальцію та фосфору в кишечнику, а також підвищується виведення кальцію із сечею та калом [10]. Крім гіперкальціємії, у пацієнтів може бути гіперкальціурія та гіперфосфатурія.

У разі тиреотоксикозу зниження густини кістки спостерігають у 10–20% пацієнтів [11]. Це пов'язано з порушенням ремоделювання кісткової тканини за рахунок підвищення метаболізму з непропорційним збільшенням кісткової резорбції та підвищенням кісткоутворення, проте активізація кісткоутворення не здатна повністю компенсувати втрати кісткової маси на фоні посиленої резорбції.

На зразках біопсії крила клубової кістки, отриманих від пацієнтів з тиреотоксикозом, було показано, що цикл ремоделювання кістки займає близько 700 днів і асоціюється з 17% зниженням мінералізації, тоді як у пацієнтів без патології тривалість циклу становить 200 днів і зниження мінералізації на 9,6% [12; 13].

З виразністю гіпертиреозу зростає концентрація у сироватці крові лужної фосфатази, остеокальцину, остеопротегерину та фактора росту фібробластів FGF-23, що свідчить про підвищення кісткового метаболізму, що супроводжується активацією резорбції кістки та, як наслідок, гіперкальціємією [14]. Про негативний вплив на кісткову тканину надлишку тиреоїдних гормонів свідчить руйнація колагену I типу [15]. Рівень дезоксиіридиноліна був помітно збільшений у пацієнтів із гіпертиреозом порівняно з контрольною групою [16]. Була виявлена позитивна кореляція між рівнями іридинолінів у сечі та вільного Т3 у сироватці крові, вільного Т4 та рівнів Т4. Сироваткові рівні вільного Т4 також корелюють із рівнем кальцію у сечі. У гомеостазі кальцію гіперкальціємія може бути спричинена підвищеною активністю остеокластів.

В умовах тиреотоксикозу у пацієнтів зафіксовано зниження у сироватці крові вітаміну D, що також негативно впливає на метаболізм кісткової тканини і призводить до зниження МЩКТ [17]. Крім того, у пацієнтів з гіпертиреозом у сироватці крові підвищується концентрація інтерлейкіну-6, який стимулює остеокласти та може активізувати паратгормон [18].

Як у період пременопаузи, так і в постменопаузальному періоді тиреотоксикоз є встановленим фактором ризику остеопорозу [15] та підвищення ризику переломів [19; 20]. Ризик виникнення переломів у жінок у постменопаузі підвищується у 2,2 раза порівняно з жінками без тиреотоксикозу [21].

У разі субклінічного гіпертиреозу показники ТТГ знижено за нормального рівня Т3 та Т4 або підвищений рівень гормонів щитовидної залози за пригнічення ТТГ. Це є зниженням МЩКТ, підвищеною крихкістю кістки з високим ризиком перелому [21].

Аналіз ультразвукового дослідження пацієнтів з тиреотоксикозом показав, що тільки у 32,5% щільність п'яркової кістки зберігалася на рівні норми, у 67,5% досліджуваних відзначали її зниження [22].

Зниження МЩКТу пацієнтів з гіпертиреозом найбільш виражено в кортикальній кістці. У зв'язку з цим ризик перелому стегнової кістки значно збільшується з часом після встановлення діагнозу «тиреотоксикоз» [23; 24].

Було проведено мета-аналіз з оцінки МЩКТ та ризику переломів на основі 20 публікацій, що включають пацієнтів з тиреотоксикозом (962 хворих) та 5 публікацій, заснованих на аналізі показників пацієнтів з патологією та контрольною групою (62 830 особи) [24]. Результати показали, що у пацієнтів з гіпертиреозом МЩКТ була значно нижчою порівняно зі здоровими пацієнтами: показники поперекового відділу хребта (Z-критерій -0,83 проти -0,27) та в ділянці стегнової кістки були також значно нижчі (Z-критерій -0,75 проти -0,15). Ризик перелому стегна у разі постановки діагнозу гіпертиреозу становив 1,6 (95% ДІ від 0,7 до 3,4), а значення МЩКТ, пов'язане з ризиком перелому стегна, відповідає -1,2 (95% ДІ 0,9-1,5). У зв'язку з цим підвищений ризик перелому може бути пов'язаний з порушенням якості кістки.

У дослідження було включено 50 пацієнтів, з яких у 46 (92%) було знижено МЩКТ: у 32% виявлено остеопенію, у 60% – остеопороз [23]. Після контролю тиреотоксикозу середня маса кістки була підвищена з 0,729 г/см² до 0,773 г/см², статистично значуще збільшення на 0,044 г/см² спостерігали через рік. Середній відсоток кісткової маси за T-показником збільшувався з 70,2% до 74,2% після лікування.

В іншому ретроспективному дослідженні, до якого було включено 2004 пацієнти із субклінічною формою гіпертиреозу, оцінено ризик переломів у різних ділянках скелета [19]. Показник ТТГ був нижчим за рівень норми (0,4 мОд/л), показники Т3 і Т4 відповідали нормі. В результаті аналізу було показано, що ризик перелому становить 1,25 (середній період спостереження 5,6 року).

На основі проведеного проспективного когортного дослідження жінок у постменопаузі показано, що гіпертиреоз був пов'язаний із 3- або 4-кратним збільшенням ризику перелому, що пов'язано зі зниженням МЩКТ та порушення якості кістки [21].

У проспективному дослідженні (The Tromso Study), що включає 1208 жінок постменопаузального періоду (від 50 до 74 років) та 1336 чоловіків (від 55 до 74 років) з тиреотоксикозом, МЩКТ оцінили в дистальному відділі передпліччя і зіставлено з ризиком перелому. Доведено, що зниження МЩКТ у цьому відділі передпліччя є предиктором хребетних переломів [25].

Встановлено позитивний результат лікування радіоактивним йодом літніх пацієнтів із субклінічним гіпертиреозом, що розвинувся на тлі вузликаної форми щитовидної залози, та остеопорозом [26]. Тридцять шість пацієнтів мали ТТГ $\leq 0,1$ мОд/л та необ'ємний зоб (< 60 см³). У пацієнтів, у яких показники ТТГ нормалізувалися після лікування, в ділянці проксимального відділу стегнової кістки та поперекового відділу хребта МЩКТ у середньому підвищилася на 1,9 та 1,6% відповідно, що свідчить про позитивний вплив терапії, спрямованої на зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові.

В іншому дослідженні 49 жінок пременопаузального періоду з гіпертиреозом та 49 здорових жінок на основі обстеження з використанням DXA також було проаналізовано показники МЩКТ у різних відділах скелета [27]. Виявлено зниження МЩКТ у поперековому відділі хребта (0,928 у пацієнтів з тиреотоксикозом та 0,991 у групі здорових жінок), у проксимальному відділі стегнової кістки (0,838 порівняно з 0,917) та у шийці стегнової кістки (0,7). У дистальному відділі передпліччя відмінних рис не виявлено. Однак в інших дослідженнях зафіксовано зниження МЩКТ у ділянці шийки стегнової кістки, але не в поперековому відділі хребта [28]. За даними інших дослідників, у жінок з тиреотоксикозом також виявлено знижені показники МЩКТ осьового скелета з вираженою втратою кісткової маси в ділянці шийки стегнової кістки. Низька кісткова маса була відзначена у 71% жінок, остеопенія – 44%, остеопороз – у 29% [29].

У жінок постменопаузального періоду, які страждають на тиреотоксикоз, остеопороз у поперековому відділі хребта та/або в проксимальному відділі стегнової кістки виявлено у 16%, а остеопенія – у 80%, тобто зниження МЩКТ мало місце у 96% обстежених пацієнок [30]. У жінок зі збереженою менструальною функцією остеопороз виявлено у 4%, остеопенія – у 38,7%. Встановлено, що найбільший відсоток зниження МЩКТ має місце у жінок післяменопаузального періоду.

Загалом, нині тиреотоксикоз як явний, так і субклінічний потенціє ризик розвитку постменопаузального остеопорозу.

Висновки. Розвиток скелета та його підтримка регулюється нормальним балансом тиреоїдних гормонів. Гіпертиреоз асоціюється з подовженням циклу ремоделювання кістки, підвищенням резорбції та кісткоутворення. Однак активізація кісткоутворення, що спостерігається у разі тиреотоксикозу, не здатна повністю компенсувати втрату кісткової маси на фоні посиленої резорбції. Найчастіше страждає компактна кісткова тканина порівняно з трабекулярною. Збільшення кісткового обміну, як правило, супроводжується негативним балансом кальцію та гіперкальціурією. Зниження МЩКТ призводить до остеопорозу та підвищення ризику переломів.

Інформація про конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів під час виконання наукового дослідження та підготовки цієї статті.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Стойка В.В. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Mishchenko I.V. Humoralna rehuliatyia, yii faktory, mekhanizmy dii hormoniv na klityny misheni, rehuliatyia sekretsii hormoniv: Metodychni vказivky. Poltava, 2020. 24 s. [in Ukrainian].
- Riabukha O.I. Deiakі aspekty vplyvu shchytopodobnoi zalozy na stan orhanizmu v umovakh normy i patolohii. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2018, 18.3 (63): 324–330 [in Ukrainian].
- Leitch V.D., Bassett J.H., & Williams G.R. Role of thyroid hormones in craniofacial development. *Nature Reviews Endocrinology*, 2020, 16(3): 147–164.
- Feigerlova E., Klein M., Angelousi A., Groza L., Leheup B., & Weryha G. Thyroid disorders and bone mineral homeostasis. *Thyroid Hormone*. In Tech, open access, 2012, 251–276. DOI: 10.5772/46207.
- Williams G.R., & Bassett J.D. Thyroid diseases and bone health. *Journal of endocrinological investigation*, 2018, 41(1), 99–109.
- Tsevis K., Trakakis E., Pergialiotis V., Alhazidou E., Peppas M., Chrelias C., ... & Panagopoulos P. The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2018, September 35(1).
- Abe E., Marians R.C., Yu W., Wu X.B., Ando T., Li Y., ... & Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*, 2003, October 115(2), 151–162. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00771-2.
- Huang B.K., Golden L.A., Tarjan G., Madison L.D., & Stern P.H. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000, February 15(2), 188–197. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.2.188.
- Nicholls J.J., Brassill M.J., Williams G.R., & Bassett J.H. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *The Journal of endocrinology*, 2012, March 213(3), 209–221. DOI: 10.1530/joe-12-0059.
- Murphy E., & Williams G.R. The thyroid and the skeleton. *Clinical endocrinology*, 2004, September 61(3), 285–298. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02053.x.
- Mosekilde L., Eriksen E.F., & Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 1990, March 19(1), 35–63. DOI: 10.1016/S0889-8529(18)30338-4.
- Meunier P.J., Bianchi G.G., Edouard C.M., Bernard J.C., Courpron P., & Vignon G.E. Bony manifestations of thyrotoxicosis. *Orthopedic Clinics of North America*, 1972, November 3(3), 745–774. DOI: 10.1016/S0030-5898(20)30490-9.
- Eriksen E.F. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine reviews*, 1986, November 7(4), 379–408. DOI: 10.1210/edrv-7-4-379.
- Park S.E., Cho M.A., Kim S.H., Rhee Y., Kang E.S., Ahn C.W., ... & Lim S.K. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. *Clinical endocrinology*, 2007, April 66(6), 854–858. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02824.x.
- Williams G. R. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynologia Polska*, 2009 September 60(5), 380–388.
- Van de Ven A.C., & Erdsieck R.J. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *Neth J Med*, 2008, November 66(10), 428–432.
- Dhanwal D.K. Thyroid disorders and bone mineral metabolism. *Indian journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011, July 15(2), 107–112. DOI: 10.4103/2230-8210.83339.
- Lakatos P., Foldes J., Horvath C., Kiss L., Tatrai A., Takacs I., ... & Stern P.H. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997, January 82(1), 78–81. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3641.
- Vadiveloo T., Donnan P.T., Cochrane L., & Leese G.P. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, May 96(5), 1344–1351. DOI: 10.1210/jc.2010-2693.
- Saretsky M.D., Corwin D.J., Harrison V.S., & Jacobstein C. Hyperthyroidism presenting with pathologic fractures. *Pediatrics*, 2016, February 137(2). DOI: 10.1542/peds.2015-0169.
- Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C., Stone K.L. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of internal medicine*, 2001, April 134(7), 561–568. DOI: 10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00009.
- Balatska N.I., & Pankiv I.V. Ultrazvukova densytometriia v diahnostytsi porushen mineralnoi shchilnosti kistkovoї tkanyny u khvorykh iz patolohiieiu shchytopodobnoi zalozy. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*, 2015 (6), 46–50 [in Ukrainian].
- Udayakumar N., Chandrasekaran M., Rasheed M.H., Suresh R.V., & Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Medical Journal*, 2006, May 47(11), 947.
- Vestergaard P., Rejnmark L., & Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcified tissue international*, 2005, September 77(3), 139–144. DOI: 10.1007/s00223-005-0068-x.

25. Ahmed L.A., Schirmer H., Berntsen G.K., Fønnebo V., & Joakimsen R.M. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporosis international*, 2006, April 17(1), 46–53. DOI: 10.1007/s00198-005-1892-6.
26. Rosario P.W. Radioiodine therapy in elderly patients with subclinical hyperthyroidism due to non-voluminous nodular goiter and its effect on bone metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013, March 57, 144–147. DOI: 10.1590/S0004-27302013000200008.
27. Boonya-Ussadorn T., Punkaew B., & Sriassawaamorn N. A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet Thangphaet*, 2010, November 93, S1-5.
28. Rosario P.W. Bone and heart abnormalities of subclinical hyperthyroidism in women below the age of 65 years. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2008, December 52, 1448–1451. DOI: 10.1590/S0004-27302008000900007.
29. Shymon V.M., Stoika V.V., & Shymon M.V. Vykorystannia bisfosfonativ u kompleksnomu likuvanni patsientiv z cherezvertliuhovymy perelomamy ta hiperfunktsiieiu shchytovydnoi zalozy. 2016, 33–34(1–2), 108–110 [In Ukrainian]
30. Anvarova Sh.S., & Nijazova N.F. K ocenke sostojanija kostnoj tkani u zhenshhin, bol'nyh tireotoksikozom, v uslovijah jodnogo deficita. *Doklady akademii nauk respubliki Tadjikistan*, 2010, 53(11), 889–892 [in Russian].

ГІГІЄНА І ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК [612.39:616.12-008.1]:685.34

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.9>

Лотоцька-Дудик Уляна Богданівна

кандидат медичних наук, доцент,
завідувач кафедри гігієни та профілактичної токсикології ФПДО,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
ulyanalot@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7587-8457>

Лотоцька Леся Богданівна

старший викладач кафедри медичної інформатики ФПДО,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
lototska@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2690-1793>

Оцінка харчування та асоційованих із ним кардіометаболічних ризиків для здоров'я робітників взуттєвих підприємств

Нераціональна харчова поведінка може слугувати причиною розвитку таких неінфекційних захворювань (НІЗ), як ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання. Мета – за результатами оцінки стану харчування, антропометричних та клініко-лабораторних досліджень виявити кардіометаболічні ризики для здоров'я у робітників взуттєвих підприємств.

Матеріали і методи. Групу дослідження становили робітники підприємств взуттєвої галузі (n=200: 119 чоловіків та 81 жінка).

Програма дослідження включала анкетування робітників щодо стану та якості харчування, антропометричне обстеження: визначення зросту (ЗР), маси тіла (МТ), окружностей талії (ОТ) та стегон (ОС), індексів маси тіла (ІМТ), форми тіла (ІФТ), показника розподілу жиру (ОТ/ОС) та частки жирової маси (ЧЖМ). Ліпідний та вуглеводний обмін оцінено за вмістом глюкози та загальною холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА), тригліцерид-глюкозного індексу та індексу Castelli.

Результати. Серед робітничого контингенту сформовано нездорові моделі харчування, а саме значна розбалансованість харчового раціону, його енергетична надлишковість, недостатнє споживання необхідних груп харчових продуктів, відносно часте споживання алкогольних напоїв, особливо робітниками-чоловіками, понаднормове вживання кухонної солі, недостатнє споживання води та недотримання режиму харчування.

Антропометричний скринінг вказує про наявність надміру маси тіла та ожиріння різного ступеню, у тому числі вісцерального, у 35,94-42,65% та 10,3-20,58% робітників відповідно. Виокремлено частку працюючих із середнім (16,67-22,8%) та високим і дуже високим (4,69-6,7%) ризиком захворюваності та передчасної смерті від серцево-судинних захворювань за ІФТ. Порушення вуглеводного обміну виявлено у 42,2-46,9% обстежених, ліпідного – у 43,7-48,5%. Ризик формування метаболічного синдрому зафіксовано у 14,1-19,1% (за 3 критеріями) та 10,1-14,7% робітників зафіксовано (за 4 критеріями). Встановлено наявність прямого достовірного зв'язку середньої сили між цими показниками та ЛПВЩ. Значення ІМТ, ІФТ, ЧЖМ достовірно корелювали із окремими показниками ліпідного та вуглеводного (окрім глюкози) обмінів, сила такого зв'язку переважно характеризувалася як середня.

Застосування простих антропометричних індексів та аналіз ліпідного і вуглеводного профілів можуть бути використані під час медичних оглядів працюючих з метою донозологічної діагностики НІЗ. Це дає можливість раннього втручання та розробки ефективних заходів корекції стану здоров'я робітників.

Ключові слова: харчування, антропометричний статус, ліпідний спектр крові, вуглеводний обмін, кардіометаболічні ризики, здоров'я робітників, взуттєва галузь.

Lototska-Dudyk Ulyana Bogdanivna, MD, PhD, associate professor, Head at the Department of Hygiene and Prophylactic toxicology FPGE, Danylo Halyskiy Lviv National Medical University, ulyanalot@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7587-8457>, Lviv, Ukraine

Lototska Lesya Bogdanivna, Senior Lecturer at the Department of Medical Informatics FPGE, Danylo Halyskiy Lviv National Medical University, lototska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2690-1793>, Lviv, Ukraine

Assessment of nutrition and associated cardiometabolic risks to the health of footwear industry workers

Irrational nutrition can cause the development of non-infectious diseases (NIDs) such as obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. The aim was to investigate cardiometabolic health risks in shoe workers based on the results of nutrition assessment, anthropometric and clinical-laboratory studies.

Materials and methods. The research group included footwear industry workers (n=200: 119 males and 81 females). The research program included a survey of workers on the state and quality of nutrition, anthropometric survey: determination of body height (BH), body weight (BW), waist circumference (WC), thigh circumference (TC), body mass index (BMI), a body shape index (ABSI) waist-to-hip ratio (WHR) and *Body fat* %.

Lipid and carbohydrate metabolism was evaluated by levels of glucose, total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL CH), low-density lipoprotein cholesterol (LDL CH), coefficient of atherosclerosis (AC), Triglyceride glucose index and index Castelli.

Results. Unhealthy nutrition patterns have been formed among the working contingent, namely a significant imbalance of the diet, its energy surplus, insufficient consumption of necessary food groups, relatively frequent consumption of alcohol, especially by male workers, excessive consumption of salt, insufficient water consumption and non-compliance with the with the regime of nutrition.

The results of anthropometric screening indicate the presence of overweight and obesity of various degrees, including visceral, in 35.94-42.65% and 10.3-20.58% of workers, respectively. The share of workers with medium (16.67-22.8%) and high and very high (4.69-6.7%) risk of morbidity and premature death from cardiovascular disease according to ABSI was identified. Violations of carbohydrate metabolism were found in 42.2-46.9% of respondents, lipid – in 43.7-48.5%. A group of workers at risk of developing metabolic syndrome was identified: the presence of 3 criteria was recorded in 14.1-19.1%; 4 criteria – 10.1-14.7% of workers.

There was a direct reliable relationship of medium strength between WC, WHR and lipid profile (TCH, AC), indexes of cardiovascular risk and reliable feedback of medium strength between these indicators and HDL CH. The values of BMI, ABSI, *Body fat* % were significantly correlated with some indicators of lipid and carbohydrate (except glucose) metabolism, the strength of this relationship was mainly characterized as average.

The use of simple anthropometric indices and analysis of lipid and carbohydrate profiles can be used in medical examinations of workers for pre-medical diagnosis of NIDs. It allows the early intervention and the development of effective measures to correct the health of workers.

Key words: nutrition, anthropometric status, blood lipid spectrum, carbohydrate metabolism, cardiometabolic risk, workers' health, footwear industry.

Вступ. Нераціональна харчова поведінка може слугувати причиною розвитку багатьох неінфекційних захворювань (НІЗ). Ожиріння, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання (ССЗ) – далеко не повний перелік захворювань, в основі профілактики яких лежить модифікація факторів ризику, в тому числі харчування. Результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy) щодо вивчення впливу харчування на здоров'я вказують, що помірне обмеження калорійності їжі значно знижує кардіометаболічні фактори ризику [1]. Україна бере участь у виконанні Плану дій з профілактики та боротьби з неінфекційними захворюваннями в Європейському регіоні ВООЗ на 2016–2025 рр., основною метою якого є зменшення тягаря захворюваності, втрати працездатності та смертності від НІЗ, яких можна запобігти [2]. У стратегії зниження рівня розвитку НІЗ визначальними є виявлення та мінімізація факторів ризику цих захворювань, відстеження осіб із ранніми стадіями НІЗ шляхом проведення профілактичних заходів.

Мета: за результатами оцінки стану харчування, антропометричних та клініко-лабораторних досліджень виявити кардіометаболічні ризики для здоров'я в робітників взуттєвих підприємств.

Матеріали та методи. Групу дослідження склали робітники підприємств взуттєвої галузі (n=200), які задіяні на різних технологічних етапах виготовлення взуття: розкрою, виготовлення заготовки та складання взуття. Кількість робітників чоловічої статі становила 119 осіб (59,5%) у віці від 26 до 62 років, 81 особу жіночої (40,5%) у віці від 25 до 61 року. Дослідження проведено під час періодичних медичних оглядів робітників. Попередньо від усіх учасників отримано письмову інформаційну згоду.

Програма дослідження включала анкетування робітників щодо стану та якості харчування, антропометричне обстеження, яке передбачало визначення

зросту (ЗР, м), маси тіла (МТ, кг), окружностей талії (ОТ, см) та стегон (ОС, см), розрахунків на їх основі індексів маси тіла ($IMT = MT / ЗР^2$), форми тіла ($ІФТ = ОТ / IMT^{2/3} \cdot ЗР^{1/2}$), та показника розподілу жиру (ОТ/ОС). Частку жирової маси (ЧЖМ) (%) визначали за допомогою рівняння Deurenberg: $[1,2 (IMT) + 0,23 (вік) - 10,8 (стать) - 5,4]$, де вік – число повних років, стать – коефіцієнт: 1 – для чоловіків, 0 – для жінок.

На завершальному етапі проведено оцінювання показників ліпідного та вуглеводного обміну: глюкози та ліпідограми (загальний холестерин (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), коефіцієнту атерогенності (КА)).

Для оцінки ризиків розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинної патології розраховано тригліцерид-глюкозний індекс ($ТГГІ = \ln [тригліцериди \text{ нагце} (мг/дл) \times \text{глюкоза нагце} (мг/дл)] / 2$) та індекс Castelli = $ЗХ/ХС \text{ ЛПВЩ}$.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у ліцензованому пакеті програм STATISTICA 10.0. (США).

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз даних, отриманих анкетно-опитувальним методом, вказує на значну розбалансованість харчового раціону робітників. Зокрема, енергетична надлишковість харчування притаманна 53,13% робітників розкрійних, 60,29% заготівельних та 55,88% складальних цехів. Це зумовлено надмірним споживанням хлібобулочних та макаронних виробів (48,73% осіб чоловічої статі) та легкозасвоюваних вуглеводів (38,27% осіб жіночої статі). У значної частини респондентів знижене споживання овочів та фруктів (31,0%), м'яса, особливо дієтичних сортів (28%), молока та молочних продуктів (24,5%) та значний дефіцит споживання риби (44,5%), круп (32,5%) та горіхів (34%). І, навпаки, більшість опитаних надає перевагу ковбасним виробам та субпродуктам (62,5%), тваринним жирам (55,5%), снекам

(52,5%) Адекватний режим харчування був притаманний лише 31,1-40,0% робітників та 33,3-47,4% робітниць (рис. 1). 12,5-22,2% чоловіків та 5,6-9,1% жінок

полюбляють харчуватися в нічний час та 20,9-31,1% і 15,8-33,3% відповідно взагалі не дотримуються режиму харчування.

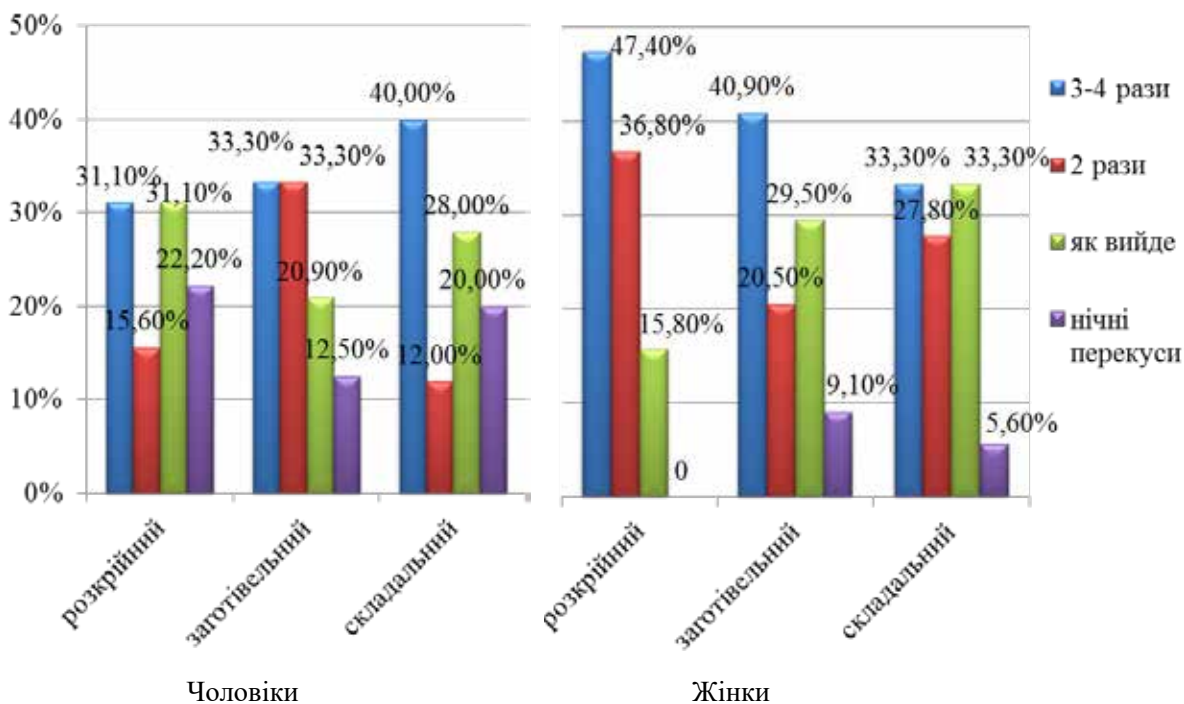


Рис. 1. Режим харчування робітників підприємств виготовлення взуття

Серед чинників, які формують кардіометаболічний ризик, значну роль відіграє споживання алкоголю [3]. Автори [4] вказують на підвищений ризик метаболічного синдрому при споживанні >1 порції алкоголю в день для жінок та >2 порції алкоголю в день для чоловіків (OR=1,60, 95% CI=1,22-2,11), а також з епізодами «алкогольної гульні» >1 раз в тиждень (OR=1,51, 95% CI=1,01-2,29). Підвищене споживання алкоголю асоційоване із збільшенням ризику підвищеної глікемії/цукрового діабету, гіпертригліцеридемії, абдомінального ожиріння та артеріальної гіпертензії [5].

Результати анкетування свідчать, що частка осіб, які споживають алкогольні напої, переважно пиво, досить часто становила 42,2-30,0% робітників-чоловіків; до групи тих, які не вживають алкоголь, належало 6,7-12,0% чоловіків та 11,1-15,9% жінок (рис. 2). Особливе занепокоєння викликає той факт, що частка робітників, які відносно не часто вживають алкоголь, є також значною: 34,0-24,2% чоловіків та 27,8-21,1% жінок.

Фактором ризику розвитку ССЗ є також надмірне вживання кухонної солі. ВООЗ, посилаючись на ґрунтовну доказову базу, вказує на наявність взаємозв'язку високого рівня споживання кухонної солі з артеріальною гіпертензією та закликає знизити споживання кухонної солі для зменшення кількості смертей від серцево-судинних захворювань та інсульту [6]. Результати опитування вказують на тенденцію до надмірного вживання солі (понад 5 г) як серед чоловіків (79,2-74,0%), так і жінок (66,7-61,4%). Проте лише 20,9% чоловіків та 29,4% вважають, що споживають її понаднормово.

Поряд із надмірним споживанням солі реєструється недостатнє споживання води (рис. 3).

Отже, аналіз основних складових харчування вказує на сформованість нездорових моделей харчування серед робітничого контингенту. Така ситуація підвищує ризики розвитку значної групи неінфекційних захворювань, асоційованих із неправильною харчовою поведінкою.

Для оцінки зв'язку між харчуванням та ризиків для здоров'я був проведений антропометричний скринінг учасників експерименту (табл. 1).

За критеріями ВООЗ ІМТ є обов'язковим компонентом діагностики ожиріння, метаболічного синдрому та інших захворювань. Проте він не враховує розподілу жиру та не проводить відмінностей між жировою та м'язовою масою. На його основі складно отримати надійні оцінки ризику наслідків ожиріння та пов'язаних з ним серцево-судинних захворювань. Порівняно з ІМТ показники (ОТ, ОС, ОТ/ОС), що враховують розподіл жиру, особливо черевного (абдомінального, вісцерального) жиру, мають велике прогностичне значення [7]. Це гарантує виявлення таких ризикових проявів, як ожиріння з нормальною вагою. На рис. 4 представлено результати відхилення від референтних рівнів окружності талії у робітників чоловічої та жіночої статі різних цехів взуттєвих підприємств.

Практично у половини усіх обстежених виявлено відхилення від рекомендованих значень ОТ (<80 см для жінок, <94 см для чоловіків (IDF, 2005)). За

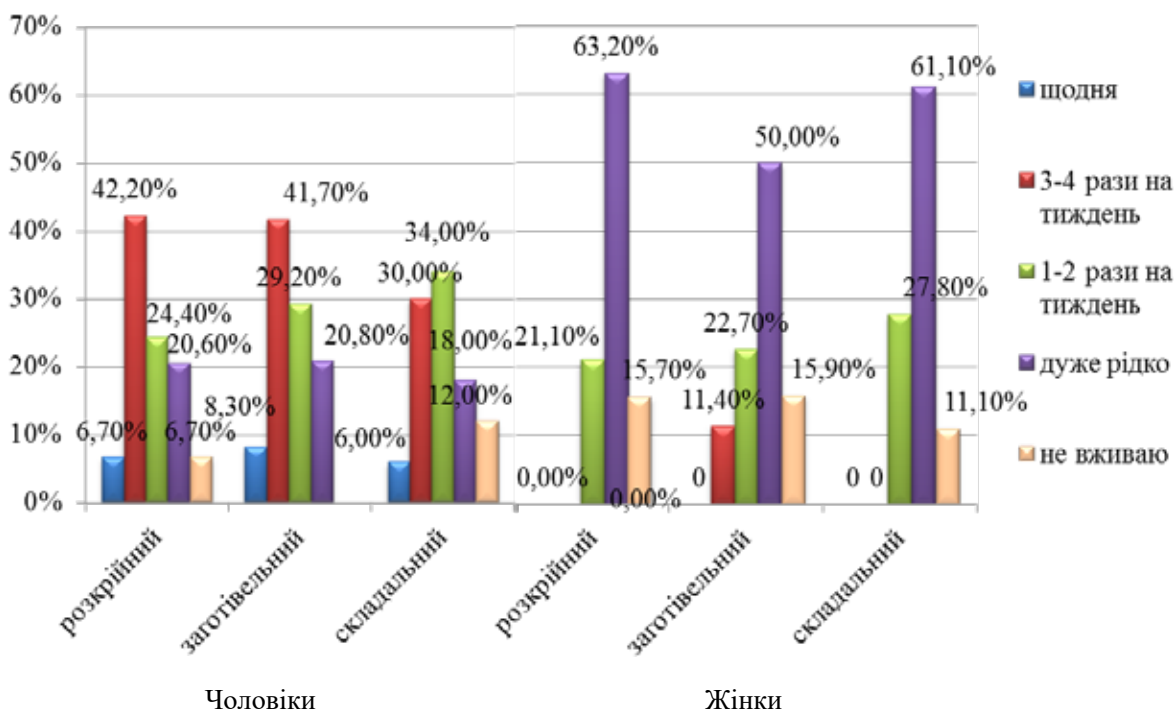


Рис. 2. Споживання алкоголю у тому числі слабоалкогольних напоїв робітниками взуттєвих підприємств

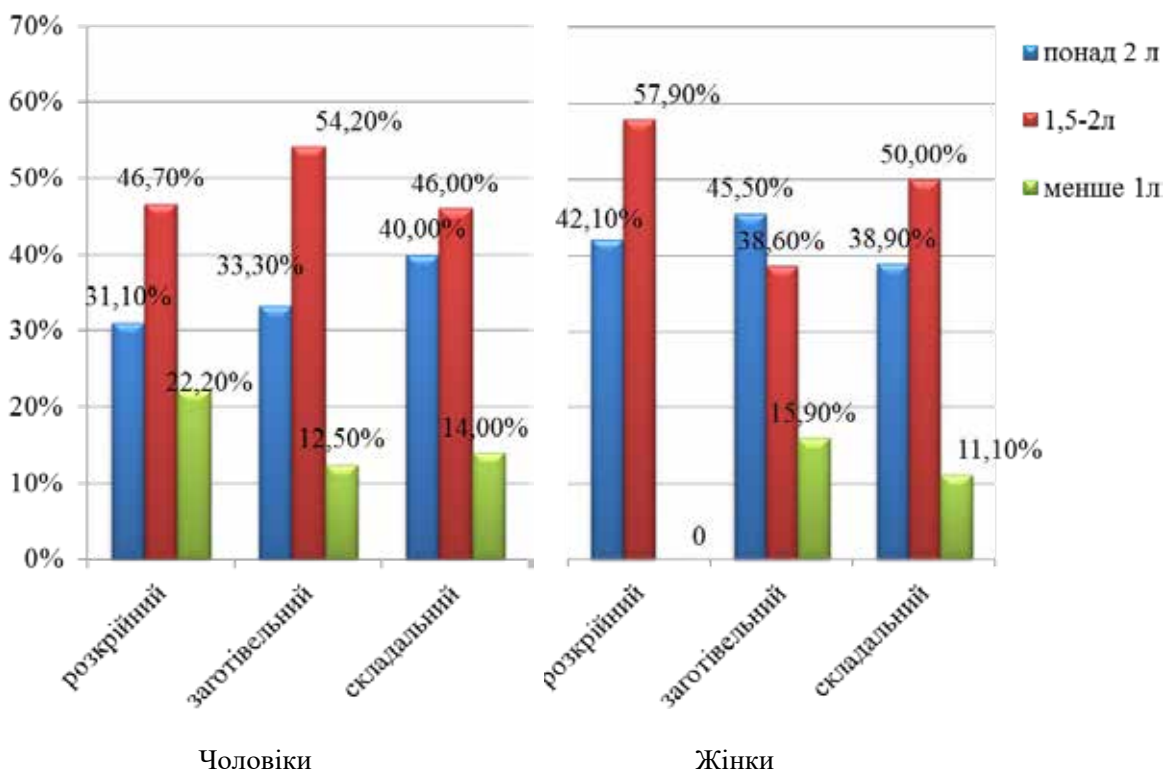


Рис. 3. Питний режим робітників взуттєвих підприємств

гендерною ознакою відсоток відхилень був нижчим та практично однаковим у робітниць розкрийних та збиральних цехів, де зайнятість жінок є найнижчою. Найбільший відсоток відхилень зафіксовано у заготовівельних цехах, де жінки становлять основну частину

працюючого контингенту. Діаметрально протилежна картина спостерігається серед робітників чоловічої статі, максимальні відхилення ОТ у яких зафіксовано у розкрийних та збиральних цехах, мінімальні – заготовівельних. Проте, загалом, частка працюючих жіночої

Антропометричний профіль робітників взуттєвих підприємств (Me [Q1; Q3])

показники	цехи		
	розкрийні	заготівельні	складальні
ОТ (см)	91,2 [82; 104]	88,7 [78; 100]	89,3 [79; 102]
ОТ/ОС	0,91 [0,85; 1,13]	0,87 [0,84; 0,93]	0,93 [0,88; 1,04]
ІМТ	25,17 [22,34; 30,12]	26,23 [23,12; 31,32]	24,31 [22,17; 27,52]
ЧЖМ (%)	28,2 [20,1; 36,5]	33,2 [24,8; 40,5]	27,0 [21,5; 33,3]

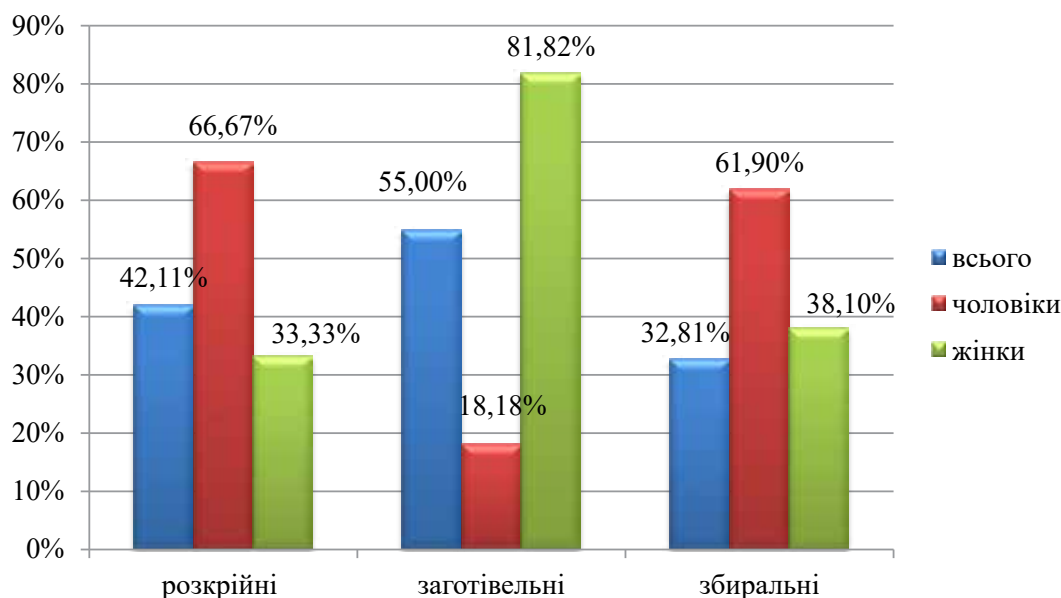


Рис. 4. Перевищення ОТ (%) робітників різних цехів взуттєвих підприємств за гендерною ознакою

статі із перевищеннями ОТ є вдвічі вищою (60,56%), ніж чоловічої (30,91%).

Показником абдомінального ожиріння є співвідношення ОТ/ОС (табл. 2). У багатьох дослідженнях саме показники ОТ, ОТ/ОС є достовірними предикторами

серцево-судинного ризику, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому (МС) [8].

Також встановлено, що скрите абдомінальне ожиріння реєструється у 4,5% чоловіків та 24,14% жінок при нормальному значенні ІМТ.

Таблиця 2

Градація ризиків за співвідношенням ОТ/ОС у робітників взуттєвих підприємств

цехи	ризик		
	низький ≤ 0,80 (жінки), ≤ 0,94 (чоловіки)	помірний 0,81-0,85 (жінки), 0,95-1,0 (чоловіки)	високий ≥ 0,86 (жінки), ≥ 1,1 (чоловіки)
розкрийні	52,63%	31,57%	15,80%
заготівельні	65,0%	20,0%	15,0%
складальні	65,62%	15,63%	18,75%

Величина ІМТ ($>30,0 \text{ кг/м}^2$) прямо корелює з кількістю жиру в організмі, тобто зі ступенем ожиріння. Незважаючи на те, що показники, які враховують розподіл жиру, особливо вісцерального порівняно з ІМТ, мають більшу прогностичну силу, доцільним є спільне використання ІМТ та показника абдомінального ожиріння [8; 9]. Порівняння значень ІМТ робітників різних цехів (рис. 5) свідчить, що частка осіб, яким притаманне адекватне харчування, була практично однаковою та становила менше половини обстеженого кон-

тингенту (40,0-40,62%). У всіх групах також виявлено збільшення маси тіла та наявність ожиріння різного ступеню. Цей контингент можна розглядати як групу ризику щодо розвитку таких НІЗ, як ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу тощо.

Більшість досліджень [7; 9] підтверджують рекомендацію про те, що вимірювання ІМТ має доповнюватися оцінкою розподілу жиру або абдомінального ожиріння для кращої оцінки ризику. Розрахункові значення часток жирової маси як дефініції ожиріння

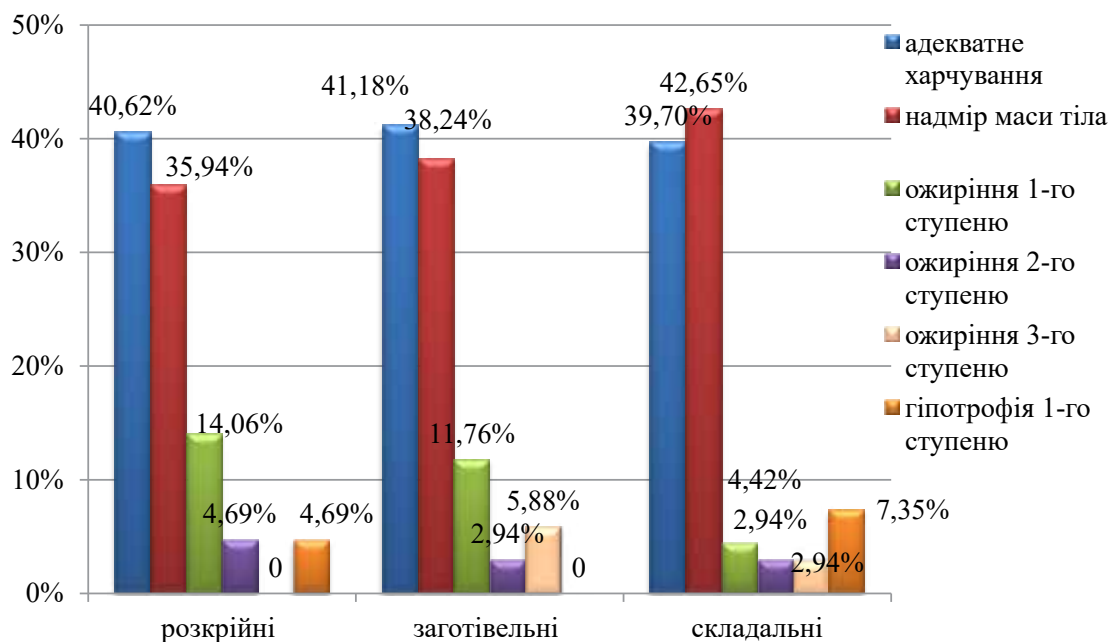


Рис. 5. Розподіл робітників взуттєвих підприємств за ІМТ

засвідчили перевищення допустимих значень (15-20% у чоловіків та 25-30% у жінок) у 22,4-28,6% робітників та 37,9-44,6% робітниць.

ІФТ є надійним предиктором смерті від усіх причин та ранжується за класами ризику за допомогою роз-

рахункового значення ІФТ-z (табл. 3). ІФТ передбачає ризик смерті від серцево-судинних захворювань краще, ніж ІМТ або ОТ. Кореляція ІФТ з ризиком смертності зберігається для всіх вікових категорій, статі та значення ІМТ.

Таблиця 3

Градація ризиків за ІФТ у робітників взуттєвих підприємств

Інтерпретація ІФТ-z	Цехи / частка робітників		
	Розкрійні	Заготівельні	Збиральні
дуже низький	40,35 %	38,32 %	40,62 %
низький	31,58 %	38,32 %	34,38 %
середній	22,81%	16,67%	20,31%
високий	5,26%	5,0%	4,69%
дуже високий	-	1,7% 1	-

Отримані результати вказують на те, що серед усіх обстежених виокремлюється частка працюючих із середнім (16,67-22,8%) та високим і дуже високим (4,69-6,7%) ризиком захворюваності та передчасної смерті від серцево-судинних захворювань, що потребує подальшого поглибленого обстеження цього контингенту.

Результати біохімічних показників крові як біомаркерів харчового статусу представлено у табл. 4.

Порушення вуглеводного обміну виявлено у 42,2-46,9% обстежених. Показник ТГГІ як маркер інсулінорезистентності, цукрового діабету 2 типу та незалежний фактор ризику ішемічної хвороби серця [10] перевищував референтні значення у 45,6-47,1% робітників.

Концентрація ЗХ та ЛПНЩ у сироватці крові 43,7-48,5% обстежених перевищувала верхню межу норми. Коефіцієнт атерогенності у 39,1-41,2% робітників характеризувався як підвищений та високий. Загалом, порушення ліпідного обміну зафіксовані

у 43,7-48,5% робітників, найбільшу частку серед яких становлять робітники заготівельних цехів. Встановлено наявність прямого достовірного зв'язку середньої сили між ОТ, ОТ/ОС та показниками ліпідного профілю (ЗХ, КА), індексами серцево-судинного ризику та зворотного достовірного зв'язку середньої сили між цими показниками та ЛПВЩ. Значення ІМТ, ІФТ, ЧЖМ достовірно корелювали з окремими показниками ліпідного та вуглеводного (окрім глюкози) обміну, сила такого зв'язку переважно характеризувалася як середня (табл. 5).

Сукупність відхилень антропометричних та біохімічних показників визначає МС (IDF, 2005), а саме наявність поряд із абдомінальними ожирінням ще двох додаткових критеріїв: підвищений рівень ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л); знижений рівень ХС ЛПВЩ ($< 1,03$ ммоль/л у чоловіків, $< 1,29$ ммоль/л у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії; концентрація глюкози в плазмі натще $> 5,6$ ммоль/л або фармакологічна корекція цукрового діабету 2-го

Таблиця 4

Параметри ліпідного та вуглеводного спектрів крові працівників взуттєвих підприємств (Me [Q1; Q3])

показники	цехи		
	розкрийні	заготівельні	складальні
загальний холестерин, ммоль/л	5,83 [5,25; 6,43]	4,97 [4,74; 6,52]	5,42 [4,95; 6,69]
тригліцериди, ммоль/л	1,74 [1,41; 2,52]	1,46 [1,22; 2,14]	1,55 [1,13; 2,6]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,31 [1,12; 1,52]	1,29 [1,14; 1,5]	1,27 [1,13; 1,32]
ЛПНЩ, ммоль/л	2,96 [2,47; 3,7]	3,14 [2,77; 4,11]	3,2 [2,85; 3,92]
КА, умовні одиниці	2,9 [2,1; 4,4]	3,4 [3,0; 5,2]	3,1 [2,5; 5,0]
глюкоза, ммоль/л	4,7 [4,45; 6,4]	4,9 [4,6; 7,12]	4,4 [4,1; 6,0]
ТГГІ, умовні одиниці	4,63 [4,3; 7,7]	5,76 [4,9; 8,1]	5,12 [4,9; 7,87]
індекс Castelli, умовні одиниці	3,5 [3,3; 4,14]	3,82 [3,5; 4,6]	3,73 [3,47; 4,2]

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки антропометричних та лабораторних показників робітників взуттєвих підприємств.

показник	ОТ	ОТ/ОС	ІМТ	ЧЖМ	ІФТ
ЗХ	0,532 p=0,032*	0,511 p=0,019*	0,492 p=0,043*	0,401 p=0,07	0,298 p=0,061
ТГ	0,556 p=0,034*	0,493 p=0,026*	0,621 p=0,044*	0,57 p=0,01*	0,57 p=0,01*
ЛПВЩ	-0,527 p=0,02*	-0,501 p=0,041*	-0,313 p=0,064	-0,262 p=0,032*	-0,477 p=0,025*
ЛПНЩ	0,611 p=0,048*	0,576 p=0,065	0,433 p=0,13	0,398 p=0,084	0,291 p=0,092
КА	0,472 p=0,014*	0,49 p=0,028*	0,254 p=0,061	0,367 p=0,043*	0,184 p=0,123
Глюкоза	0,312 p=0,77	0,298 p=0,082	0,198 p=0,23	0,113 p=0,156	0,275 p=0,04*
ТГГІ	0,446 p=0,032*	0,205 p=0,082	0,176 p=0,096	0,323 p=0,061	0,504 p=0,032*
Індекс Castelli	0,349 p=0,038*	0,404 p=0,067	0,186 p=0,24	0,225 p=0,09	0,567 p=0,004*

*p<0,05

типу та артеріальна гіпертензія. Результати дослідження дали можливість виокремити групу робітників з ризиком розвитку МС. Наявність 3-х критеріїв зафіксовано у 14,1-19,1%; 4-х – 10,1-14,7% робітників.

Висновки: На тлі порушеної харчової поведінки в робітників взуттєвих підприємств спостерігаються відхилення біомаркерів харчового статусу, що підвищує ризики розвитку низки неінфекційних захворювань. Оцінка антропометричного профілю в поєднанні з біохімічними дослідженнями крові має суттєве прогностичне значення для виявлення осіб із підвищеним

ризиком розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань.

Застосування різноманітних антропометричних індексів та аналіз ліпідного і вуглеводного обмінів можуть виступати елементами як скринінгу стану здоров'я робітників, так і донозологічної діагностики НІЗ у цих контингентів.

Саме тому виявлення чинників ризику необхідно запроваджувати не тільки на первинному рівні надання медичних послуг, але і під час медичних оглядів працюючих, що дає можливість раннього втручання та розробки ефективних заходів корекції стану здоров'я робітників.

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці цієї статті.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Лотоцька-Дудик У.Б. – концепція та дизайн дослідження, підготовка та написання статті.

Лотоцька Л.Б. – збір та аналіз результатів дослідження, статистична обробка одержаних результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kraus W., Bhargava M., Huffman K. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019 Jul 11;7(9):657-63. URL: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30151-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30151-2).
2. Steps. Prevalence of risk factors for non-infectious diseases. Ukraine 19. WHO/EURO:2020-1468-41218-56061. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336643>. [In Ukrainian].

3. Jarvis CM, Hayman LL, Braun LT, Schwertz DW, Ferrans CE, Piano MR. Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in alcohol- and nicotine-dependent men and women. *J Cardiovasc Nurs.* 2017 Nov-Dec; 22(6):429-35. doi: 10.1097/01.JCN.0000297387.21626.88. PMID: 18090180.
4. Fan AZ, Russell M, Naimi T, Li Y, Liao Y, Jiles R., Mokdad AH. Patterns of alcohol consumption and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3833-8.
5. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet.* 2018 Sep 22;392(10152):987-8. Available at: doi: 10.1016/S0140-6736(18)31571-X. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30146328.
6. Voloshyna IM. Management of table salt consumption in hypertensive patients (review). *Pathologia.* 2018 Sich-Kvit.15;1(42):122-6. [In Ukrainian].
7. Korylchuk NI. Obesity as a precondition for metabolic syndrome (literature review). *Visnyk naukovykh doslidzhen.* 2018 July; 2:24-8. Available at: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/visnyk-nauk-dos/article/view/9192> [In Ukrainian].
8. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Rev.* 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
9. Kesztyüs D, Lampl J, Kesztyüs T. The weight problem: overview of the most common concepts for body mass and fat distribution and critical consideration of their usefulness for risk assessment and practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Nov;18(21):110-17. doi: 10.3390/ijerph182111070.
10. Maksymets TA, Bondarenko OO, Sklyarov YeYa. Triglycerides-glucose index as a surrogate marker of insulin resistance in patients with coronary artery disease, overweight and obesity). *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2018 Zhovt;(3):81-5. URL: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/8985> <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8985> [In Ukrainian].

*Максименко Леся Ростиславівна,
аспірант кафедри акушерства та гінекології,
Івано-Франківський національний медичний університет
lesya.todoriv94@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0919-0838>
м. Івано-Франківськ, Україна*

Вплив надлишкової маси тіла на прегравідарному етапі на динаміку показників вуглеводного та ліпідного обмінів у жінок під час вагітності

Вступ. Під час вагітності в організмі жінки відбуваються метаболічні зміни, необхідні для розвитку плода, які тісно пов'язані як із прегравідарною вагою, так і з гестаційним збільшенням маси тіла (ГЗМТ). **Мета дослідження** – проаналізувати динаміку обміну вуглеводів та ліпідів у вагітних з надлишковою масою тіла на прегравідарному етапі із врахуванням рівня ГЗМТ. **Матеріали та методи.** Обстежено 68 вагітних із надлишковим та 49 з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) до вагітності. Проводили антропометрію, розраховували ІМТ (кг/м²), рівень ГЗМТ, відсоток жирової маси тіла на основі спектральної біоімпедансометрії, визначали сироваткові рівні глюкози натще та постпрандіальної, інсуліну, розраховували індекс інсулінорезистентності (ІР) (НОМО-ІР), рівні тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ). Матеріал обробляли статистично за допомогою пакету статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., USA). **Результати досліджень та їх обговорення.** У вагітних із надлишковим ІМТ уже у першому триместрі встановлено вищі концентрації глюкози натще, інсуліну, НОМО-ІР, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ порівняно з нормоваговими вагітними (p<0,05). Рекомендоване ГЗМТ у цій групі жінок спричинює розвиток компенсаторної гіперінсулінемії на фоні нормального рівня глюкози в крові, зростання концентрації ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ до кінця вагітності, однак із значно нижчими темпами порівняно з групою жінок з нормальним ІМТ. При надлишковому ГЗМТ стан гіперглікемії на тлі високого НОМО-ІР, значне посилення гіпертригліцеридемії та гіпер/дисліпідемії у третьому триместрі вказує про початок розвитку метаболічної декомпенсації. **Висновки.** Надлишкове ГЗМТ асоціюється з розвитком патологічної ІР, гіпертригліцеридемії та гіпер/дисліпідемії на фоні існуючої ІР на прегравідарному етапі, що є патогенетичним підґрунтям енергетичної дисфункції і зниження адаптаційної здатності організму матері до вагітності.

Ключові слова: вагітність, надлишкова маса тіла, вуглеводно-ліпідний обмін, інсулінорезистентність, гестаційне збільшення маси тіла.

Maksymenko Lesia Rostyslavivna, Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, lesya.todoriv94@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0919-0838>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The impact of preconceptional overweight on dynamics of maternal carbohydrate and lipid metabolisms during pregnancy

Introduction. During pregnancy physical and metabolic changes in maternal organism occur for fetal development, which associate with pre-pregnancy weight and gestational weight gain (GWG). **Aim:** to study the dynamics of carbohydrate and lipid metabolisms in preconceptional overweight pregnant depending on the level of GWG. **Materials and methods.** 68 overweight and 49 normal weight pregnant women were examined. Body mass index (kg/m²) was calculated, GWG level, percentage of body fat based on spectral bioimpedanceometry, serum fasting and postprandial glucose levels, insulin, and insulin resistance index (HOMO-IR), triglycerides (T), general cholesterol (GC), high, low and very low density lipoproteins (HDL, LDL, VLDL) were performed in the first and third trimesters of pregnancy. The results were statistically analyzed using a statistical analysis package based on Microsoft Excel and Statistica 12.0 program pack (StatSoft Inc., USA). The differences between the selections were considered statistically reliable at p<0.05. **Research results.** Overweight pregnant women in the first trimester had higher concentrations of fasting glucose, insulin, HOMO-IR, Ts, LDL and VLDL compared to normal weight pregnant (p<0.05). In recommended GWG in the group of overweight patients the state of compensatory hyperinsulinemia with the normal glucose level, increased T, GC, LDL, VLDL levels at the end of pregnancy were found, but at a much lower percent than in the group of normal weight women. In excessive GWG, the state of hyperglycemia with high HOMO-IR, a significant increase in hypertriglyceridemia and hyper/dyslipidemia in the third trimester indicated the beginning of the development of metabolic decompensation. **Conclusions.** Excessive GWG is associated with the development of pathological insulin resistance, hypertriglyceridemia and hyper/dyslipidemia on the background of existing pre-pregnancy insulin resistance, which may be consider the pathogenetic basis of energy dysfunction and reduced of mother adaptability to pregnancy.

Key words: pregnancy, overweight, carbohydrate-lipid metabolisms, insulin resistance, gestational weight gain.

Вступ. За повідомленням ВООЗ, зростання поширеності надлишкової маси тіла/ожиріння є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я в усьому світі. Серед жінок репродуктивного віку кожна четверта має

надлишкову вагу, 20% страждають від ожиріння [1]. З'являється все більше доказів того, що надлишкова вага пов'язана з порушенням регуляції метаболічного балансу, що включає ліпідний обмін, запальні або гор-

мональні процеси на фоні ІР. Поєднання надлишкової ваги та зниження чутливості до інсуліну підвищує шанси розвитку у таких жінок метаболічного синдрому, цукрового діабету, гіпертензії, гіперліпідемії та серцево-судинних розладів [2]. Статус надлишкової ваги до вагітності вважається вагомим фактором ризику, який негативно впливає на перебіг вагітності і асоціюється з несприятливими перинатальними наслідками [3]. На фоні метаболічних змін під час фізіологічної вагітності, зокрема зниження чутливості до інсуліну на 60%, наявність надмірної ваги збільшує ризик гестаційної метаболічної дисфункції, клінічними проявами якої є гестаційний діабет та макросомія [4].

Надлишкова маса тіла вважається провідним фактором, що впливає на виникнення ІР. При вагітності зниження чутливості до інсуліну асоціюється з пострецепторним дефектом (порушенням внутрішньоклітинного сигнального шляху інсуліну) [5]. Вважається, що плацентарний лактоген є причиною гестаційного зниження чутливості до інсуліну з огляду на його продукцію плацентою і збільшенням концентрації з прогресуванням вагітності, однак останнім часом науковцями вивчається роль асоціації підвищеної концентрації ліпідів під час вагітності зі зміною чутливості до інсуліну [6]. Так, Erpel D. et al. показали, що жінки з гіпертригліцеридемією мають вищий середній рівень глюкози на початку та в середині вагітності [7]. Автори пропонують розглядати підвищений рівень тригліцеридів на ранніх термінах вагітності потенційним біомаркером переддіабетичних розладів, які призводять до гіперглікемії із прогресуванням вагітності.

Bozkurt L. et al. зауважили, що стратегії антенатального догляду у вагітних з надлишковою масою тіла в основному зосереджені на контролі рівня глікемії, враховуючи високий ризик розвитку гестаційного діабету та макросомії [8]. Однак, як стверджують науковці, досягнення оптимальних цільових показників глюкози та попередження патологічної ІР у даній категорії пацієнток є складним завданням через патологічні зміни у ліпідному обміні, і, незважаючи на покращення глікемічного контролю, материнська та перинатальна захворюваність залишається підвищеною порівняно з вагітними з нормальною вихідною масою тіла.

У сучасній літературі припускається, що аналіз динаміки вуглеводного та ліпідного профілів під час вагітності необхідно проводити у взаємозв'язку з рівнем ГЗМТ. Так, Остафійчук С.О. і співавт. показали, що надлишковий приріст маси тіла у другому і третьому триместрах вагітності є клінічним проявом порушення вуглеводно-ліпідного обміну на більш ранніх строках з поглибленням до кінця вагітності [9]. Проте в даній роботі не показані зміни обміну вуглеводів і ліпідів залежно від рівня вихідного ІМТ.

Сьогодні в літературі існує припущення, що вагітність слід розглядати як метаболічний стрес-тест для майбутнього ризику розвитку метаболічного синдрому [10]. Вважаємо, що важливим питанням є розуміння проблеми для застосування профілактичних заходів, зокрема планування вагітності із завчасною корекцією ваги до зачаття, попередження патологічного ГЗМТ для запобігання затримки редукції ваги після пологів

та програмування ожиріння у потомства. Метою дослідження було проаналізувати динаміку обміну вуглеводів та ліпідів у вагітних з надлишковою масою тіла на прегравідарному етапі із врахуванням рівня ГЗМТ.

Методологія та методи дослідження. Проведено обстеження 68 вагітних жінок з надлишковою (І група) (ІМТ 25,0-29,9 кг/м²) та 49 з нормальною (ІІ група) (ІМТ 18,5-24,9 кг/м²) масою тіла до вагітності. Залежно від рівня ГЗМТ, групи обстежених пацієнток були розділені на такі підгрупи: ІА і ІАА – 15 і 25 вагітних з рекомендованим ГЗМТ, ІБ і ІІБ – 5 і 9 з недостатнім та ІВ і ІІВ – 48 і 15 з надмірним ГЗМТ відповідно. Критеріями виключення були вік до 18 років та понад 45 років, ІМТ < 18,5 кг/м² та ≥ 30,0 кг/м², багатоплідна вагітність, тяжка хронічна соматична патологія. Обстеження проводили у першому і третьому триместрах вагітності (відповідно у 9-12, 37-40 тижнів).

Дослідження проводилося на базі Міського клінічного перинатального центру м. Івано-Франківська. Дослідження є фрагментом комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (№ держреєстрації 0121U109269, до 02.2026 р.). Усі пацієнтки підписали «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн наукової роботи схвалений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 118/20 від 15.12.2020 р.).

Переважає більшість обстежених жінок були першонароджуючі, відповідно 49 із 68 (72,1%) пацієнток І групи та 43 з 49 (87,8%) – ІІ групи (p>0,05). У всіх осіб пологи відбулися у терміні доношеної вагітності 39,1±1,3 тижнів (95% СІ 38,9–39,3). На момент залучення у дослідження середній вік жінок становив 27,6±5,0 років (95% СІ 26,9-28,3) і достовірно не різнився у групах (p>0,05). У пацієнток І групи середній ІМТ був 27,3±1,2 кг/м² (95% СІ 27,1-27,5), ІІ групи – ІМТ 22,4±1,3 кг/м² (95% СІ 22,2-22,6).

Усім жінкам проводили антропометрію, розраховували ІМТ за формулою Кетле (кг/м²) та ГЗМТ. Відсоток жирової маси тіла (% ЖМТ) встановлювали на основі спектральної біоімпедансометрії (аналізатор «Діамантаіст»). Визначали рівні глюкози натще та постпрандіальної, інсуліну у сироватці крові імуноферментним методом («Insulin Test System-2425-300» (Monobind Inc., USA)) з розрахунком індексу ІР (НОМО-ІР) за формулою: глюкоза натще x інсулін натще / 22,5, сироваткові концентрації тригліцеридів (ТГ) («Тригліцериди СпЛ» ТОВ «СпайнЛаб», Україна), загального холестерину (ЗХ) («Холестерин СпЛ» ТОВ «СпайнЛаб», Україна), ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) («ЛПВЩ-Холестерин СпЛ» ТОВ «СпайнЛаб», Україна).

Цифровий матеріал обробляли за допомогою пакету статистичного аналізу на базі Microsoft Excel та «Statistica 12.0» (StatSoft Inc., USA). Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при p<0,05.

Виклад основного матеріалу дослідження. Проведений аналіз стану вуглеводного обміну у вагіт-

них представив вірогідно вищі показники у I групі порівняно з II групою у першому триместрі: рівень глюкози натще у 1,2 рази ($5,30 \pm 0,19$ проти $4,51 \pm 0,35$ ммоль/л) ($p < 0,05$), інсуліну у 1,3 рази ($11,00 \pm 0,32$ проти $8,52 \pm 0,91$ мкМО/мл) ($p < 0,02$), НОМА-IR у 1,5 рази ($2,58 \pm 0,14$ проти $1,71 \pm 0,22$) ($p < 0,001$) та відсутність різниці у концентрації постпрандіальної глюкози ($5,80 \pm 0,19$ проти $5,33 \pm 0,34$ ммоль/л) ($p > 0,05$).

Для вивчення особливості обміну вуглеводів впродовж вагітності прослідковано зміну показників із

врахуванням ГЗМТ (табл. 1). Так, у пацієнок I групи динаміка показників натще демонструє відсутність достовірної різниці у підгрупах у першому триместрі ($p > 0,05$). Зміни у IA підгрупі характеризуються відсутністю вірогідної зміни рівнів глікемії натще ($p > 0,05$) на фоні достовірного зростання постпрандіальної до кінця вагітності ($p < 0,05$). У третьому триместрі встановлено достовірно вищі рівні інсуліну у 1,4 рази та НОМА-IR у 1,4 рази порівняно з ранніми термінами вагітності (у обох випадках $p < 0,05$).

Таблиця 4.5

Динаміка показників вуглеводного обміну в обстежених жінок впродовж вагітності (M \pm SD), (n=117)

Показники	I група (n=68)			II група (n=49)		
	IA підгрупа	IB підгрупа	IC підгрупа	IIA підгрупа	IIВ підгрупа	IIC підгрупа
Глюкоза, ммоль/л						
I триместр	$5,28 \pm 0,24$	$5,02 \pm 0,37$	$5,31 \pm 0,17$	$4,40 \pm 0,35$	$4,58 \pm 0,10$	$4,64 \pm 0,39$
III триместр	$5,18 \pm 0,13$	$4,64 \pm 0,23$	$5,83 \pm 0,16^{*#}$	$4,20 \pm 0,27$	$3,61 \pm 0,40^{*}$	$4,90 \pm 0,16$
Постпрандіальна глюкоза, ммоль/л						
I триместр	$5,74 \pm 0,23$	$5,68 \pm 0,20$	$5,83 \pm 0,16$	$5,35 \pm 0,38$	$5,28 \pm 0,10$	$5,31 \pm 0,36$
III триместр	$7,04 \pm 0,77^{*}$	$6,22 \pm 0,27$	$7,58 \pm 0,46^{*}$	$6,30 \pm 0,31$	$5,68 \pm 0,36$	$6,94 \pm 0,48^{*}$
Інсулін, мкМО/мл						
I триместр	$10,89 \pm 0,32$	$10,96 \pm 0,39$	$11,04 \pm 0,31$	$8,66 \pm 0,56$	$8,13 \pm 0,95$	$8,54 \pm 1,00$
III триместр	$15,49 \pm 0,27^{*}$	$11,34 \pm 0,38^{#}$	$21,08 \pm 0,74^{*#}$	$10,00 \pm 0,32^{*}$	$8,71 \pm 0,47$	$12,92 \pm 1,08^{*#}$
НОМА-IR						
I триместр	$2,55 \pm 0,17$	$2,48 \pm 0,19$	$2,61 \pm 0,11$	$1,69 \pm 0,21$	$1,65 \pm 0,19$	$1,76 \pm 0,24$
III триместр	$3,55 \pm 0,13^{*}$	$2,32 \pm 0,19$	$5,46 \pm 0,23^{*#}$	$1,76 \pm 0,18$	$1,40 \pm 0,21$	$2,82 \pm 0,29^{*#}$

Примітки:

* – порівняно з показниками у I триместрі вагітності ($p < 0,05$);

– порівняно з показниками у групі з рекомендованим ГЗМТ ($p < 0,05$).

У IB підгрупі не встановлено вірогідної зміни концентрації показників вуглеводного профілю впродовж вагітності (у всіх випадках $p > 0,05$), навіть у третьому триместрі достовірно нижчі рівні інсуліну у 1,4 рази та НОМА-IR у 1,5 разів порівняно з IA підгрупою (у обох випадках $p < 0,05$).

У вагітних IC підгрупи відмічається вірогідне зростання рівнів глюкози натще у 1,1 рази, постпрандіальної глюкози у 1,3 рази, інсуліну у 1,9 разів та НОМА-IR у 2,1 рази порівняно з першим триместром (у всіх випадках $p < 0,05$). У цій підгрупі рівні глюкози натще, інсуліну та НОМА-IR відповідно у 1,1 рази, 1,4 рази та у 1,5 разів перед пологами перевищували аналогічні показники IA підгрупи жінок (у всіх випадках $p < 0,05$).

У II групі пацієнок аналіз показників вуглеводного обміну вказує на відсутність різниці у підгрупах у першому триместрі ($p > 0,05$). У IIA підгрупі встановлена відсутність достовірного збільшення концентрації глюкози натще та постпрандіальної впродовж вагітності (у обох випадках $p > 0,05$), вірогідне підвищення рівнів інсуліну у 1,2 рази ($p < 0,05$) перед пологами на фоні незміненого НОМА-IR ($p > 0,05$). У IIВ підгрупі не виявлено вірогідного зростання досліджуваних показників при вагітності (у всіх випадках $p > 0,05$). Однак у IIC підгрупі вагітних відмічається поступове наростання рівнів постпрандіальної глюкози, інсуліну і НОМА-IR відповідно у 1,3 рази, 1,5 разів, 1,6 разів до кінця вагітності (у всіх випадках $p < 0,05$). У третьому триместрі

НОМА-IR у 1,6 разів ($p < 0,05$) вірогідно перевищував аналогічний показник осіб IIA підгрупи ($p < 0,05$).

Виявлено сильну пряму кореляцію між відсотком ЖМТ і рівнями глюкози натще ($r = 0,88$, $p < 0,001$), інсуліну ($r = 0,86$, $p < 0,001$), НОМА-IR ($r = 0,87$, $p < 0,001$), постпрандіальної глікемії ($r = 0,71$, $p < 0,001$) у третьому триместрі, що підтверджує вагому роль IP у генезі надлишкової ваги при вагітності.

У період вагітності динаміка показників обміну ліпідів відбувається у бік зростання ТГ, атерогенних ЛПНЩ і ЛПДНЩ, що характеризує накопичення джерел енергії шляхом відкладання запасів жиру для забезпечення зростаючих потреб плода. У першому триместрі встановлено вірогідно вищі лабораторні показники у I групі порівняно з II групою: рівень ТГ у 1,7 разів ($2,06 \pm 0,29$ проти $1,21 \pm 0,29$ ммоль/л) ($p < 0,05$), ЗХ у 1,3 рази ($6,77 \pm 0,14$ проти $5,07 \pm 0,19$ ммоль/л) ($p < 0,001$), ЛПНЩ у 1,5 рази ($3,88 \pm 0,15$ проти $2,57 \pm 0,16$ ммоль/л) ($p < 0,001$) та ЛПДНЩ у 2,1 рази ($1,24 \pm 0,16$ проти $0,60 \pm 0,18$ ммоль/л) ($p < 0,01$). Отже, вагітність у осіб з вихідним надлишковим ІМТ характеризується станом гіпертригліцеридемії та дисліпідемії вже на ранніх термінах гестації.

У таблиці 2 показано лабораторні показники обміну ліпідів із врахуванням ГЗМТ. У вагітних I групи відмічено відсутність різниці показників у підгрупах у першому триместрі ($p > 0,05$). У IA підгрупі у третьому триместрі діагностовано достовірно вищі рівні ТГ у 1,4

Динаміка показників ліпідного обміну в обстежених жінок упродовж вагітності (M±SD), (n=117)

Показники	І група (n=68)			ІІ група (n=49)		
	ІА підгрупа	ІВ підгрупа	ІС підгрупа	ІА підгрупа	ІВ підгрупа	ІС підгрупа
ТГ, ммоль/л						
І триместр	2,06±0,30	1,70±0,14	2,10±0,27	1,14±0,29	1,22±0,27	1,33±0,27
ІІ триместр	2,98±0,32*	2,62±0,19	3,78±0,24*#	2,15±0,33*	1,93±0,28	2,99±0,21*#
ЗХ, ммоль/л						
І триместр	6,78±0,12	6,71±0,13	6,77±0,15	5,05±0,17	5,22±0,27	5,00±0,16
ІІ триместр	7,36±0,21*	6,97±0,11	7,96±0,19*#	5,76±0,09*	5,94±0,22	6,82±0,10*#
ЛПВЩ, ммоль/л						
І триместр	1,90±0,14	1,92±0,18	1,88±0,14	1,68±0,09	1,71±0,10	1,74±0,14
ІІ триместр	2,17±0,24	1,86±0,08	1,81±0,16	2,05±0,16	2,21±0,20	1,69±0,10
ЛПНЩ, ммоль/л						
І триместр	3,91±0,15	3,75±0,11	3,88±0,15	2,55±0,16	2,64±0,18	2,57±0,15
ІІ триместр	4,49±0,12*	4,19±0,17	4,94±0,29*#	3,44±0,18*	3,36±0,24*	3,81±0,33*
ЛПДНЩ, ммоль/л						
І триместр	1,21±0,13	1,08±0,10	1,26±0,17	0,46±0,15	0,69±0,15	0,65±0,11
ІІ триместр	1,86±0,16*	1,48±0,10*	2,28±0,13*#	1,09±0,20*	1,04±0,12	1,60±0,13*

Примітки:

* – порівняно з показниками у І триместрі вагітності (p<0,05);

– порівняно з показниками у групі з рекомендованим ГЗМТ (p<0,05).

рази, ЗХ у 1,1 рази, ЛПНЩ у 1,2 рази та ЛПДНЩ у 1,5 разів (у всіх випадках p<0,05) порівняно з ранніми термінами. У вагітних ІВ підгрупі не виявлені достовірні зміни досліджуваних показників впродовж вагітності (p>0,05). Найважчі зрушення показані у ІС підгрупі: зростання концентрацій ТГ у 1,8 разів, ЗХ у 1,2 рази, ЛПНЩ у 1,3 рази та ЛПДНЩ у 1,8 разів (у всіх випадках p<0,05) порівняно з ранніми термінами. Також у цих пацієнток встановлено вірогідно вищі рівні ТГ у 1,3 рази, ЗХ у 1,1 рази, ЛПНЩ у 1,1 рази та ЛПДНЩ у 1,2 рази (у всіх випадках p<0,05) порівняно з ІА підгрупою. Не виявлено достовірної зміни концентрації ЛПВЩ у всіх підгрупах (p>0,05).

У пацієнток ІІ групи у ІА підгрупі діагностовано достовірне зростання концентрації ТГ у 1,8 рази, ЗХ у 1,1 рази, ЛПНЩ у 1,3 рази та ЛПДНЩ у 2,3 рази у третьому триместрі (у всіх випадках p<0,05) порівняно з початком вагітності. У ІВ підгрупі не встановлено достовірних змін показників обміну ліпідів впродовж вагітності (p>0,05). Загальна тенденція наростання обраних показників поглиблювалася у осіб ІС підгрупи. Так, виявлено вірогідно збільшення концентрацій ТГ у 2,2 рази, ЗХ у 1,4 рази, ЛПНЩ у 1,5 разів та ЛПДНЩ у 2,4 рази (у всіх випадках p<0,05) порівняно з першим триместром. Також у пацієнток цієї підгрупи продемонстровано достовірно вищі рівні ТГ у 2,2 рази, ЗХ у 2,4 рази та ЛПДНЩ у 1,4 рази (у всіх випадках p<0,05) порівняно особами з ІА підгрупи. Не знайдено статистично значущої динаміки рівня ЛПВЩ у цій групі під час вагітності (p>0,05).

Встановлено прямий взаємозв'язок відсотка ЖМТ з ТГ (r=0,82, p<0,001), ЗХ (r=0,92, p<0,001), ЛПНЩ (r=0,83, p<0,001), ЛПДНЩ (r=0,88, p<0,001) і від'ємний зв'язок з ЛПВЩ (r= - 0,54, p<0,001) в кінці вагітності.

Отже, результати проведеного дослідження демонструють, що у пацієнток з нормальною вихідною масою тіла рекомендоване ГЗМТ характеризується нормоглі-

кемією та компенсованою гіперінсулінемією на фоні нормального індексу ІР, що підтверджує активацію компенсаторних механізмів організму матері з метою збереження нормальної чутливості тканин до інсуліну для достатнього поступлення у клітини глюкози. Встановлено на пізніх термінах вагітності гіперінсулінемія та підвищення НОМО-ІР на фоні нормоглікемії у вагітних з надлишковим ГЗМТ вказує на компенсаторну ІР, спрямовану на адекватне забезпечення надходження глюкози до плода як основного джерела енергії. Зростання рівнів інсуліну та стану ІР на пізніх термінах при надлишковому ГЗМТ також продемонстровано у сучасних наукових роботах [11; 12].

Зростання стану ІР у вагітних з надмірним прегра-відарним ІМТ та рекомендованим ГЗМТ у ранні і пізні терміни вагітності спричинює розвиток компенсаторної гіперінсулінемії для підтримання нормального рівня глюкози в крові. Проте в разі надлишкового приросту маси тіла стан гіперглікемії у третьому триместрі вказує на початок розвитку метаболічної декомпенсації.

Отже у роботі показано, що у вагітних з надлишковою прегра-відарною масою тіла концентрації наведених показників обміну ліпідів наростають до кінця вагітності, однак із значно нижчими темпами, порівняно з аналогічними показниками жінок з нормальним ІМТ (p>0,05). Найгірша картина відмічена за умови надлишкового ГЗМТ, яке характеризується значним посиленням гіпертригліцеридемії та гіпер/дисліпідемії.

Висновки з дослідження. Зміни у вуглеводно-ліпідному обміні при вагітності визначаються рівнем ГЗМТ. Надлишкова вихідна маса тіла є обтяжуючим фактором, проте не пріоритетним. Надлишкове ГЗМТ асоціюється з розвитком патологічної інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемії та гіпер/дисліпідемії незалежно від ІМТ до вагітності. Особливої уваги заслуговують особи з надлишковим прегра-відарним

ІМТ. У них зниження надходження глюкози в тканини, гіпертригліцеридемія і гіперліпопротеїнемія на фоні існуючої ІР на преконцепційному етапі і прогресування у динаміці гестаційного періоду є патогенетичним підґрунтям енергетичної дисфункції та зниження адаптаційної здатності материнського організму до вагітності.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення стану адипокінового обміну у вагітних з надлишковою масою тіла у взаємозв'язку з гестаційними ускладненнями.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що вона не отримувала жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи. Максименко Л.Р. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2020 [cited 2020 Dec 2]. Obesity and overweight; [about 1 screen]. URL: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Kampmann U., Knorr S., Fuglsang J., Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diab Resear.* 2019; article ID 5320156:9.
3. Santos S., Voerman E., Amiano P., Barros H., Beilin L.J., et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019; 126:984-95.
4. Delhaes F., Giza S.A., Koreman T., Eastabrook G., McKenzie C.A. et al. Altered maternal and placental lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta.* 2018; 69:118-24.
5. Parrettini S., Caroli A., Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes. *Front Endocrinol.* 2020; 11:611929.
6. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. 2017. *BMJ*; 8(356):j1.
7. Eppel D., Feichtinger M., Lindner T., Kotzaeridi G., Rosicky I. et al. Association between maternal triglycerides and disturbed glucose metabolism in pregnancy. *Acta Diabetol.* 2021; 58:459-65.
8. Bozkurt L., Göbl C.S., Hörmayer A.T., Luger A. Pacini G. et al. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. *Sci. Rep.* 2016;6:29971.
9. Ostafichuk S.O., Prudnikov P.M., Volosovskiy P.R., Henyk N.I. Carbohydrate and lipid metabolisms in pregnant women with excessive gestational weight gain. *Svit biolohiyi i medytsyny.* 2022; 1(79):113-7.
10. Ishaku S.M., Karima T., Oboirien K.A., Innocent A.P., Lawal O. et al. Metabolic syndrome following hypertensive disorders in pregnancy in a low-resource setting: A cohort study. *Pregnancy hypertension.* 2021; 25:129-35.
11. Ostafichuk S.O. Dynamics of carbohydrate metabolism in pregnant women with different pre-pregnancy body weight. *Bukovynian Medical Bulletin.* 2019; 2 (90): 22-9. [In Ukrainian].
12. Vernini J.M., Nicolosi B.F., Arantes M.A., Costa R.A., Magalhães C.G. et al. Metabolic syndrome markers and risk of hyperglycemia in pregnancy: a cross-sectional cohort study. *Sci Rep.* 2020;10:21042.

ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

УДК 616.61-006:616.146.2-005.6]-089

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.11>

Бойко Сергій Олександрович,
доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри хірургічних хвороб,
Ужгородський національний університет,
boiko.likar@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8073-3030>
м. Ужгород, Україна

Горленко Федір Вікторович,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри хірургічних хвороб,
Ужгородський національний університет,
kaf-surgery@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-0496-2069>
м. Ужгород, Україна

Сима Олександр Васильович,
аспірант кафедри хірургічних хвороб,
Ужгородський національний університет
alexclare200@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4780-6322>
м. Ужгород, Україна

Етапність хірургічних маніпуляцій при раку лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом

Вступ. Ураження лівої нирки раковим процесом та лівобічну пухлинну венозну інвазію діагностують майже наполовину рідше, ніж правої. Єдиним радикальним методом лікування раку нирки (РН), ускладненого пухлинним тромбом нижньої порожнистої вени (НПВ), вважається хірургічний. Застосування агресивної хірургії, яка передбачає виконання радикальної нефректомії та тромбектомії з НПВ, призводить до виникнення цілового ряду ускладнень, запобігти яких можна шляхом удосконалення хірургічної техніки. Недостатньо висвітлені питання хірургічної тактики при раку лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом спонукають до їх детального обговорення.

Мета дослідження. Поліпшити результати хірургічного лікування раку лівої нирки, ускладненого імплантаційним тромбом НПВ шляхом розробки диференційованого підходу до виконання доступу та етапності хірургічних маніпуляцій.

Матеріали та методи. У дослідження включено 147 пацієнтів з РН, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ, серед яких 96 (65,3%) – з раком правої нирки, 51 (34,7%) – з раком лівої нирки. Усі пацієнти були піддані хірургічному лікуванню в Закарпатській обласній клінічній лікарні імені Андрія Новака чи Закарпатському протипухлинному центрі в період з 2005 по 2020 рр. Рівень поширення пухлинного тромбу НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо. При ураженні лівої нирки пухлиною 0 рівень тромбу діагностовано у 17 (33,3%) пацієнтів, I рівень – у 17 (33,3%), II рівень – у 10 (19,6%), III рівень – у 5 (9,8%), IV рівень – у 2 (3,4%). У 6 (11,8%) випадках імплантаційний тромб НПВ поєднувався з ретроградним поширенням у ліву надниркову та ліву гонадну вени, а в 12 (23,5%) – з низхідним флєботромбозом НПВ та загальної клубової вени. Всі хворі прооперовані з трансабдомінального доступу типом «шеврон» або «мерседес» із застосуванням техніки мобілізації органів «en block» у правих та лівих відділах черевної порожнини та заочеревинного простору.

Результати. Середній час операції склав 196 хв, середній об'єм крововтрати – 400 мл. Селезінка була травмована під час операції у 2 (3,9%) пацієнтів. Пухлинний тромб НПВ видалено у всіх (100%) випадках. Післяопераційні ускладнення I-II ступенів за класифікацією Clavien-Dindo зафіксовано у 12 (23,5%) випадках. Загальна 1, 3, 5 річна виживаність склала 98,0%; 70,6%; 47,1% відповідно. Використання представленої етапності при хірургічному лікуванні раку лівої нирки з імплантаційним тромбом НПВ дозволило у всіх випадках виконати радикальне втручання: каватромбектомію та нефректомію, без виникнення епізодів тромбоемболії легеневої артерії, без об'ємних крововтрат чи повторних тромбозів.

Висновки. Трансабдомінальний доступ за типом «шеврон» або «мерседес» з застосуванням техніки мобілізації органів «en block» у правих та лівих відділах черевної порожнини та заочеревинного простору, першочерговий повний контроль НПВ та ниркових вен з першочерговим виконанням венозного етапу операції і переведенням кукси лівої ниркової вени через вікно брижі тонкої кишки ліворуч забезпечують успішне радикальне хірургічне лікування хворих з раком лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом.

Ключові слова: ліва нирка, рак, вена, імплантаційний тромб, хірургічне лікування.

Boiko Serhii Oleksandrovysh, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor at Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, boiko.likar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8073-3030>, Uzhhorod, Ukraine

Horlenko Fedir Viktorovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, kaf-surgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4854-0228>, Uzhhorod, Ukraine

Syma Oleksandr Vasylovych, Postgraduate Student at the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, alexclare200@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4780-6322>, Uzhhorod, Ukraine

Stages of surgical manipulations in the left renal cancer with implantation venous thrombus

Introduction. Defeat of the left kidney by cancer and left-sided tumor venous invasion are diagnosed almost half as often as the right one. Only radical treatment for renal cancer (RC) complicated by a tumor thrombus of the inferior vena cava (IVC) is considered to be surgical. The use of aggressive surgery, which involves the implementation of radical nephrectomy and thrombectomy with IVC, leads to a number of complications that can be prevented by improving surgical techniques. Insufficiently covered issues of surgical tactics in left kidney cancer with implantation venous thrombus lead to their detailed discussion.

Objective. To improve the results of surgical treatment of left renal cancer complicated by implantation thrombus of IVC by developing a differentiated approach to access and stages of surgical procedures.

Materials and methods. The study included 147 patients with RC complicated by IVC tumor thrombosis, of which 96 (65.3%) – with right renal cancer, 51 (34.7%) – with left renal cancer. All patients underwent surgical treatment at the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak or the Transcarpathian Antitumor Center in the period from 2005 to 2020. The level of spreading of tumor thrombus by IVC was determined according to the classification of the Mayo clinic. At defeat of the left kidney by a tumor 0 the level of a thrombus was diagnosed in 17 (33,3%) patients, I level – in 17 (33,3%), II level – in 10 (19,6%), III level – in 5 (9,8%), IV level – in 2 (3,4%). In 6 (11,8%) cases, the implantation thrombus of the IVC was combined with retrograde spread to the left adrenal and left gonadal veins, and in 12 (23,5%) – with descending phlebothrombosis of the IVC and the common iliac vein. All patients underwent surgery with a «chevron» or «mercedes» transabdominal approach using the en block organ mobilization technique in the right and left abdominal and retroperitoneal regions.

Results. The average time of the operation was 196 minutes, the average volume of blood loss was 400 ml. The spleen was injured during surgery in 2 (3.9%) patients. Tumor IVC thrombus was removed in all (100%) cases. Postoperative complications of I-II degrees according to the Clavien-Dindo classification were recorded in 12 (23,5%) cases. Overall 1, 3, 5 year survival was 98,0%; 70,6%; 47,1% respectively. The use of the presented stages in the surgical treatment of left kidney tumors with implantation IVC thrombus made it possible to perform radical intervention in all cases: cavatrombectomy and nephrectomy, without episodes of pulmonary embolism, without significant bleeding and without repeated thrombosis.

Conclusion. Transabdominal «chevron» or «mercedes» access with the use of the «en block» organ mobilization technique in the right and left sides of the abdominal cavity and retroperitoneal space, priority complete control of IVC and renal veins with priority performance of the venous stage of the operation and transfer of the stump of the left renal vein through the mesenteric window of the small intestine to the left provide successful radical surgical treatment of patients with left renal cancer with implantation venous thrombus.

Key words: left kidney, cancer, vein, implantation thrombus, surgical treatment.

Вступ

Частота раку нирки (РН) складає 2-3% від усіх онкологічних захворювань серед дорослого населення, що виводить його на 14 місце у світі серед найбільш розповсюджених форм злоякісних пухлин [1–3].

Раковим процесом переважно уражається права нирка, і тому пухлинне венозне поширення більш часто спостерігають при раку правої нирки. Ураження лівої нирки раковим процесом та лівобічну пухлинну венозну інвазію діагностують майже наполовину рідше, ніж правої [4; 5].

Не дивлячись на досягнення сучасної онкології, сьогодні єдиним радикальним методом лікування раку нирки (РН), ускладненого пухлинним тромбом нижньої порожнистої вени (НПВ), вважається хірургічний. Застосування агресивної хірургії, що передбачає виконання радикальної нефректомії та тромбектомії з НПВ, призводить до виникнення цілого ряду ускладнень. Найбільш значущими є тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) і масивна кровотеча, які є основними причинами інтраопераційної летальності. Складність таких операцій зумовлена насамперед навичками виконання адекватної мобілізації таких органів, як: печінка, селезінка, нирка, підшлункова залоза, товстий та тонкий відділи кишок, аорта,

НПВ, серце. Припинення відтоку крові по НПВ створює різні варіанти венозного застою в органах черевної порожнини та заочеревинного простору, що впливає на функцію життєво важливих органів. Щоразу, виконуючи операцію, хірурга переслідують думки, питання: який доступ виконати, як забезпечити радикальність лікування, як запобігти масивній кровотечі, як уникнути ТЕЛА?

Ураховуючи всі ці фактори, лише незначна кількість клінік впроваджує та розвиває активну хірургію при РН, ускладненому пухлинним тромбом НПВ [6–8].

Практика виконання радикальних нефректомій, що постійно зростає, підготувала ґрунт для пошуку та розробки адекватного оперативного доступу. Це спричинило появу цілого ряду оперативних доступів, які реально існують і використовуються сьогодні. При хірургії пухлин нирки можна назвати 5 основних видів відкритих доступів: 1) лапаротомія (у різних варіантах); 2) люмботомія; 3) тораколюмботомія; 4) торакофренолюмботомія; 5) торакофренолапаротомія.

Арсенал вибору оперативного доступу при лікуванні локалізованих форм РН є найбільшим, тоді як при місцеворозповсюджених формах РН, ускладнених тромбозом НПВ, він різко звужується і обмежується варіантами лапаротомії, які застосовуються при трансплантації

печінки, лапароторакофренотомії або торакофренолюмботомії [6–8]. Хірургічне лікування переважно висвітлює випадки правобічного пухлинного тромбозу, і лише одиничні літературні дані характеризують лікування лівобічного пухлинного тромбозу, що створює своєрідний літературний колапс у інформаційному просторі стосовно особливостей лікування раку лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом. Тому дана робота присвячена висвітленню саме цієї проблеми.

Мета дослідження

Поліпшити результати хірургічного лікування раку лівої нирки, ускладненого імплантаційним тромбом НПВ шляхом розробки диференційованого підходу до виконання доступу та етапності хірургічних маніпуляцій.

Матеріали та методи

У дослідження включено 147 пацієнтів з РН, ускладненим пухлинним венозним тромбозом НПВ. Усі пацієнти були піддані хірургічному лікуванню в Закарпатській обласній клінічній лікарні імені Андрія Новака чи Закарпатському протипухлинному центрі в період з 2005 по 2020 рр. Вік пацієнтів варіював від 27 до

79 років, середній склав 58 років. Чоловіків було 97 (66%), жінок – 50 (34%), що у співвідношенні чоловіків та жінок склало 1,9:1.

Усім хворим було проведено обстеження в обсязі: опитування та огляд; загальний та біохімічний аналізи крові; коагулограма; загальний аналіз сечі; електрокардіографія; ультразвукове дослідження нирок та НПВ з доплерографією; ехокардіоскопія (при необхідності); спірометрія; езофагогастродуоденоскопія; мультidetекторна комп'ютерна томографія чи магнітно-резонансна томографія; рентгенконтрастна флебографія (при необхідності); радіоізотопна динамічна нефросцинтиграфія; радіоізотопна флебосцинтиграфія (при необхідності); морфологічне дослідження пухлини, тромбу та лімфатичних вузлів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою методів параметричної та непараметричної статистики.

Рівень поширення пухлинного тромбу по НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо (2004 р.) [7] і при цьому відзначали бік ураженої пухлиною нирки (табл. 1):

Таблиця 1

Розподіл хворих за рівнями пухлинного тромбозу НПВ згідно з класифікацією клініки Мейо та ураженої нирки

Рівень тромбозу	Права нирка (n = 96)		Ліва нирка (n = 51)		Всього (n = 147)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	38	39,6	17	33,3	55	37,4
I	15	15,6	17	33,3	32	21,8
II	20	20,8	10	19,6	30	20,4
III	17	17,7	5	9,8	22	15,0
IV	6	6,3	2	3,4	8	5,4

Ураження правої нирки пухлиною та імплантаційний венозний тромб діагностовано у 96 (65,3%) пацієнтів, тоді як лівої нирки – у 51 (34,7%) (p = 0,00014). У 92 (62,6%) хворих пухлинний тромб поширювався на різні рівні НПВ (I-IV рівні), причому у 8 (5,4%) з них він досягав правого передсердя. Поширення пухлинного тромбу лише по нирковій вені (0 рівень) було діагностовано у 55 (37,4%) пацієнтів. У свою чергу, у 6 (11,8%) випадках з лівобічною локалізацією пухлини нирки імплантаційний тромб НПВ поєднувався з ретроградним поширенням у ліву надниркову та ліву гонадну вени, а в 12 (23,5%) – з низхідним флеботромбозом НПВ та загальної клубової вени.

Подальше висвітлення стосується виключно етапності хірургічного лікування раку лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом.

Етап 1 – хірургічний доступ.

Усі (100%) хворі з лівобічною локалізацією пухлини нирки, ускладненою імплантаційним тромбом НПВ, прооперовані з трансабдомінального доступу в одній з двох модифікацій: за типом «шеврон» (86,2%) або «мерседес» (13,8%).

Незважаючи на ураження лівої нирки пухлиною та лівобічне походження пухлинного тромбозу НПВ,

мобілізація органів розпочиналася у правому відділі черевної порожнини та заочеревинного простору.

Для проникнення у правий заочеревинний простір виконували прийом Каттеля-Брааша шляхом мобілізації сліпої, висхідної та печінкового вигину ободової кишки по правій приободовокишковій борозні черевної порожнини по лінії Тольда до рівня загальних клубових судин. Тупим і гострим шляхом відділяли заочеревинну клітковину і відводили печінковий вигин товстої кишки та висхідну ободову кишку вниз і медіально. Розтинали печінково-ободовокишкову та печінково-ниркову зв'язки і виконували розширену мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером з ретельним шадним виділенням НПВ та аорти (рис. 1). Весь час за ходом формування доступу виконували гемостаз шляхом коагуляції дрібних судин або перев'язування крупних.

Етап 2 – мобілізація НПВ.

НПВ мобілізували шляхом розтину очеревини з двох боків від неї. Першочергово виділяли НПВ в інфра-, інтер- та супраренальному сегментах, після чого виконували мобілізацію правої та лівої ниркових вен. Під час мобілізації НПВ накладали турнікети на всі чотири ділянки інтересу у такій послідовності:

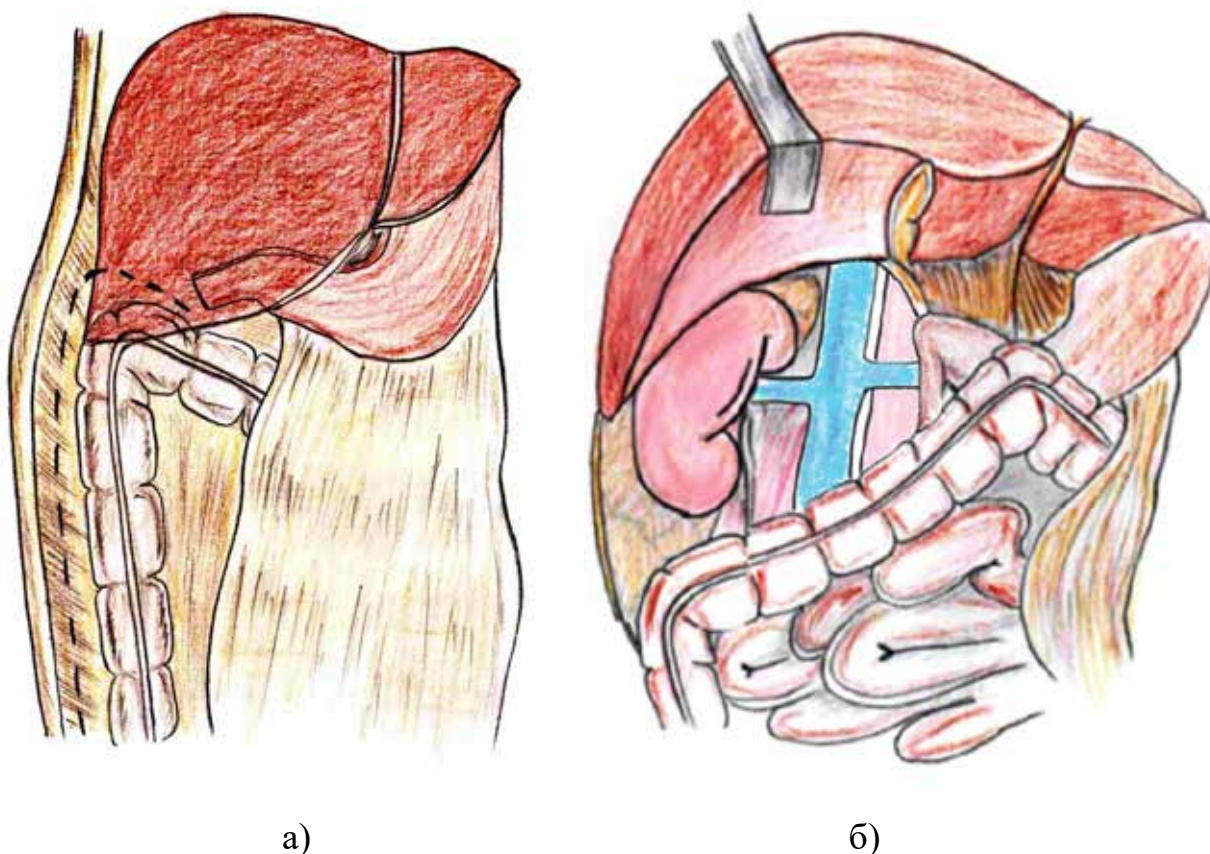


Рис. 1. Схематичне зображення доступу у правому відділі черевної порожнини та заочеревинного простору: а) метод Каттеля-Брааша (пунктиром позначена лінія розтину по правій приободовокишковій борозні); б) метод Кохера (оголена права нирка, нижня поорожниста вена, права та ліва ниркова вени, аорта)

інфра- та супраренальний сегменти НПВ, праву та ліву ниркові вени (рис. 2).

Етап 3 – контроль ниркової вени та артерії при лівобічному пухлинному тромбозі НПВ.

При лівобічному пухлинному тромбозі НПВ у всіх 51 (100%) хворого першочергово перев'язували ниркову вену. Ліву ниркову артерію перев'язували в другу чергу, після завершення венозного етапу операції – каватромбектомії чи пригирлової резекції лівої ниркової вени.

Дана тактика передбачала мобілізацію лівої ниркової вени від НПВ до кореня брижі тонкої кишки з формуванням вікна у брижі довкола ниркової вени. При 0 рівні пухлинного тромбозу тромб у нирковій вені зміщували у напрямку до лівої нирки, на ліву ниркову вену накладали затискач у ділянці її гирла і відсікали, куску перев'язували або ушивали. При I рівні лівобічного пухлинного тромбозу НПВ на попередньо мобілізовану НПВ, вздовж її лівої бічної стінки накладали судинний затискач Сатинського при максимальному пальцевому зміщенні тромбу в напрямку лівої ниркової вени. Після цього виконували поздовжню резекцію НПВ разом з гирлом лівої ниркової вени, куску з тромбом перев'язували і відводили убік кореня брижі тонкої кишки. Дефект у НПВ ушивали. У корені брижі тонкої кишки навколо затромбованої лівої ниркової вени

тупим і гострим шляхом формували вікно для переміщення куски тромбованої вени у напрямку лівої нирки.

Етап 4 – видалення тромбу та відновлення цілісності НПВ.

При II рівні пухлинного тромбозу НПВ, після мобілізації НПВ накладали турнікети або судинні затискачі на інфраренальний та підпечінковий сегменти НПВ, праву та ліву ниркові вени. Створювали умови виключення кровотоку в ізольованому сегменті НПВ. Виконували поздовжній розтин НПВ у супраренальному сегменті довжиною 4-5 см, головку тромбу звихували в каватомічну рану, за необхідності виконували дезоблітерацію НПВ. У разі інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ виконували поздовжню або циркулярну резекцію НПВ. Циркулярну резекцію НПВ завершували протезування. Каватомічний отвір ушивали атраumaticною монофіламентною синтетичною ниткою, що не розсмоктується 4/0. При III-IV рівнях пухлинного тромбозу НПВ для забезпечення адекватного доступу до верхніх сегментів НПВ застосовували мобілізацію печінки, про що ми повідомимо у наступній публікації.

Етап 5 – проникнення у лівий відділ черевної порожнини та заочеревинного простору.

Для проникнення у лівий заочеревинний простір виконували прийом Метокса – мобілізацію селезінкового кута, низхідної ободової та сигмоподібної

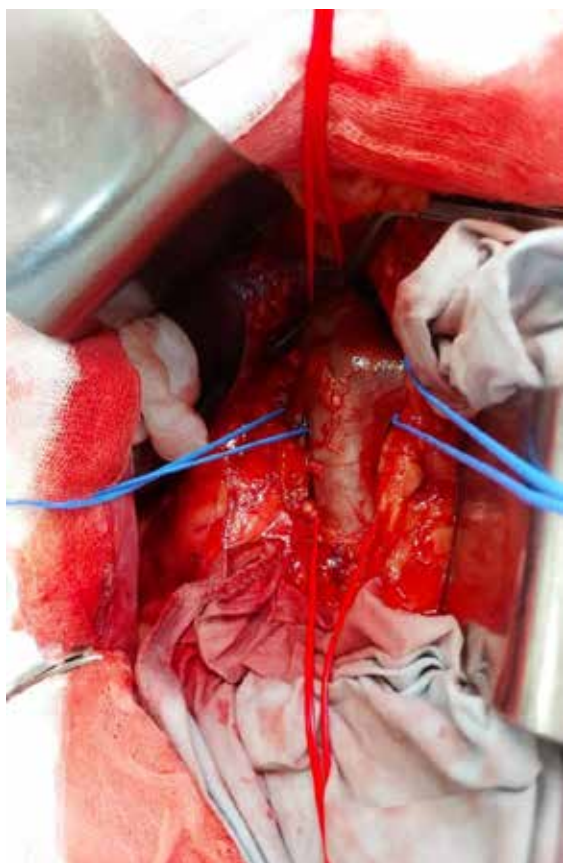


Рис. 2. Етап мобілізації нижньої порожнистої вени: турнікети накладено на інфра- та супраренальний сегменти нижньої порожнистої вени, праву та ліву ниркові вени. Ліва ниркова вена значно розширена за рахунок тромбу, тромб поширюється на супраренальний сегмент нижньої порожнистої вени (вигляд операційної рани)

кишки по лівій приободовокишковій борозні по лінії Тольда до рівня загальних клубових судин (рис. 3). Розтин селезінково-діафрагмової зв'язки виконували по всій довжині селезінки, від її нижнього краю вгору і до ділянки початку задньої заочеревинної поверхні шлунку. За необхідності розтинали шлуково-ободову зв'язку, що значно полегшувало доступ до лівого наднирника. Великі елементи зв'язки перев'язували, дрібні – коагулювали. Виконання даного маневру забезпечило мобілізацію органів «en block» у лівому відділі черевної порожнини та заочеревинного простору та створило умови вільної рухливості усієї селезінки та хвоста підшлункової залози. Тупим і гострим шляхом розсували заочеревинну клітковину і відводили селезінковий кут товстої кишки і низхідну ободову кишку вниз і медіально. Дані маневри забезпечують широкий доступ до лівого заочеревинного простору, чим створюються умови для попередження ятрогенного пошкодження селезінки, хвоста підшлункової залози, верхньої та нижньої брижових вен.

Етап 6 – лівобічна нефректомія.

Мобілізацію лівої нирки виконували вздовж її медіального краю, під час якого виділяли ліву ниркову вену і колатеральні гілки та ліву ниркову артерію.

Поетапно виділяли вену лівого наднирника і ліву гонадну вену, перев'язували і перетинали їх. У випадку збереження лівої надниркової залози ліву надниркову вену перев'язували і розтинали у ділянці впадіння у ліву ниркову вену. Ліву гонадну вену перев'язували і розтинали у ділянці малого тазу на рівні загальних клубових судин. Куксу лівої ниркової вени переводили через вікно брижі тонкої кишки, зміщували латерально у бік лівої нирки та вниз, за рахунок чого оголювався доступ до лівої ниркової артерії. Ліву ниркову артерію перев'язували та перетинали у ділянці відходження від аорти. Виділяли сечовід, який перев'язували та перетинали на рівні лівих загальних клубових судин. Нирку видаляли одним блоком з навколонирковою жировою клітковиною та фасцією Герота. За необхідності виконували іпсилатеральну адреналектомію одним блоком з лівою ниркою, при цьому ліву надниркову вену не перев'язували, обробці підлягали нижні діафрагмові вени. Завершальним етапом операції було виконання парааортальної лімфодисекції у всіх хворих (рис. 4).

Результати досліджень та їх обговорення

Загальний час операції склав у середньому 196 хв (101-291), середній об'єм крововтрати становив 400 мл (200-600). Селезінка була травмована під час операції у 2 (3,9%) пацієнтів.

Пухлинний тромб НПВ видалено у всіх (100%) випадках. У жодного хворого не було зафіксовано інтраопераційної смертності чи ТЕЛА як під час операції, так і в ранньому післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення I-II ступенів за класифікацією Clavien-Dindo зафіксовано у 12 (23,5%) випадках. Необхідно зазначити, що серед усіх хворих ми не спостерігали випадків III-V ступеню хірургічних ускладнень. Будь-яких ускладнень, які б потребували екстреної релапаротомії, у нашій практиці не було.

Загальна 1, 3, 5 річна виживаність склала 98,0%; 70,6%; 47,1% відповідно.

На сучасному етапі розвитку суспільства залишається невирішеною проблема раннього селективного відбору пацієнтів з пухлинним процесом у нирках, що ускладнений імплантаційним тромбом НПВ. Вважається, що виникнення імплантаційних тромбів – це свідчення занедбаності процесу. І тому виникає, як мінімум, два питання: черговість та послідовність тактики хірургічних маніпуляцій. Насамперед, необхідно забезпечити всі маніпуляції, пов'язані з нефректомією та відновленням кровотоку по НПВ, що може бути досягнуто тромбектомією з подальшою дезоблітерацією або без, резекцією НПВ з протезуванням або без такого. Оскільки початкові спроби видалення первинної пухлини можуть призвести до фрагментації імплантаційних тромбів з подальшим відривом і виникненням ТЕЛА, залишається актуальною розробка заходів інтраопераційної профілактики цих ускладнень.

На основі власного досвіду ми запропонували 6 основних етапів хірургічного лікування раку лівої нирки з імплантаційним венозним тромбом. Залежно від клінічної ситуації деякі з цих етапів можуть бути доповненими або розширеними, але про це ми повідомимо пізніше.

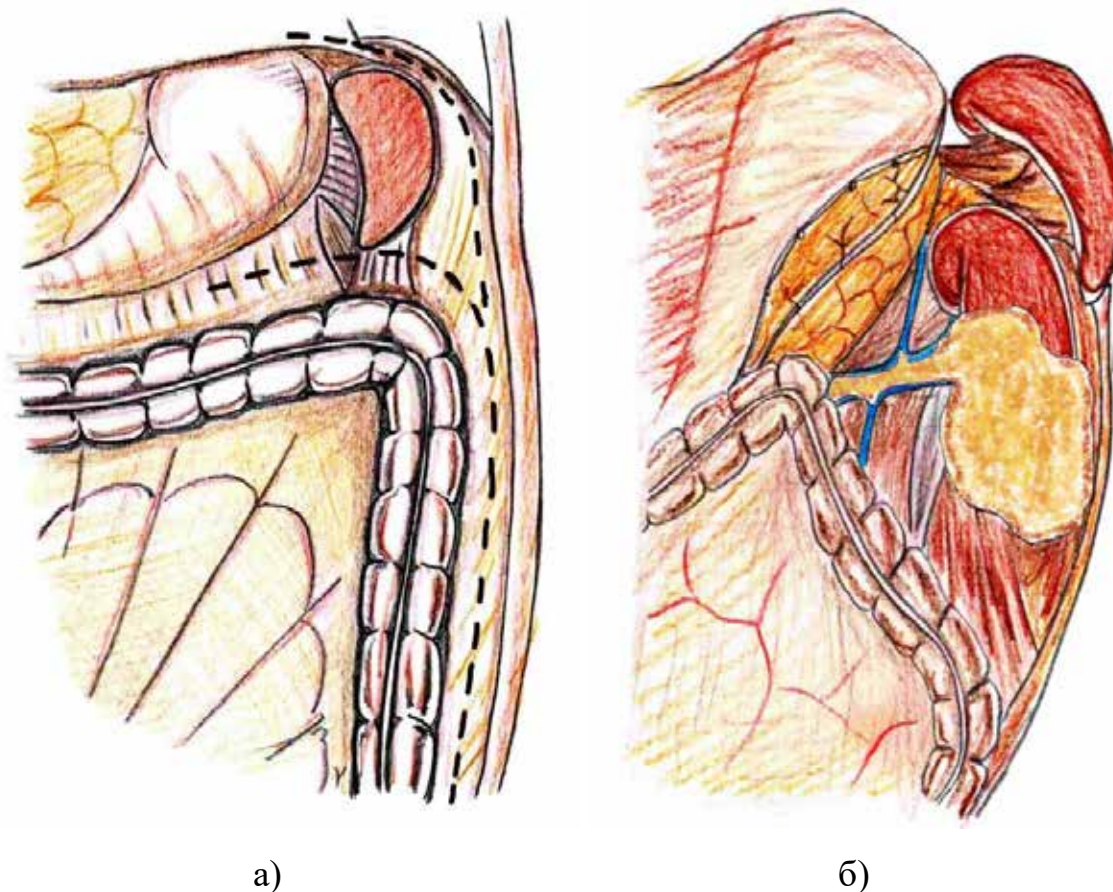


Рис. 3. Схематичне зображення доступу у лівому відділі черевної порожнини та заочеревинного простору за методом Метокса: а) пунктиром позначені лінії розтину при нерозширеній та розширеній мобілізації по лівій приободовокишковій борозні; б) оголена ліва нирка, ліва ниркова вена, аорта



Рис. 4. Парааортальна лімфодисекція (вигляд операційної рани)

Друге питання, що первинне – перев'язка артерії, а потім вени у разі наявності імплантаційних тромбів у нирковій та нижній порожній вені, на наш погляд, потребує перегляду. Оскільки артерія практично завжди розташовується позаду вени, навіть суто технічно легше спочатку виділити і перев'язати ниркову вену, що ми завжди робимо при лівобічній нефректомії. По-друге, чим більш запущений процес, тим пухлина нирки більша за розміром і при цьому вона інтимніше прилягає до бічної поверхні аорти, що ускладнює як пошук, так і маніпуляції на нирковій артерії. До того ж, ниркова вена, яка містить тромб, значно збільшується у розмірі (діаметрі), і змістити її надзвичайно складно, небезпечно або взагалі неможливо. Тому аргументи деяких дослідників [9; 10] на користь першочергового перев'язування ниркової артерії як основного засобу зменшення крововтрати під час операції – не переконливе і порушує принципи, сутність і радикальність хірургічного лікування пухлинного тромбозу НПВ. Згідно з нашими спостереженнями, у 94,1% випадків при 0 рівні пухлинного тромбозу тромб у нирковій вені був оклюзійним, така ж особливість тромбу ниркової вени типова і для I-IV рівнів пухлинного тромбозу. Тому венозне повернення по лівій нирковій вені у пацієнтів з лівобічним пухлинним венозним тромбозом практично відсутнє у всіх хворих на момент операції. У запропонованій нами етапності хірургічних маніпуляцій при лівобічному пухлинному тромбозі НПВ етап 3 ми назвали контролем ниркової вени та артерії, а не навпаки, як описується у літературі. Чому ми це зробили навпаки? Тому що перший етап операції при пухлинному венозному тромбозі полягає у мобілізації НПВ та ниркових вен і виконанні венозного етапу, і лише наступним є артеріальний етап, під час якого необхідно перев'язати ниркову артерію.

У виконанні лівобічної нефректомії існує ще один важливий етап – переведення кукси тромбованої вени через вікно брижі тонкої кишки, що досягається тупим і гострим шляхом, а також за допомогою електроножа при створенні тунелю в брижі. І тільки після завершення лівобічної нефректомії виконується парааортальна лімфодисекція в обмеженому або розширеному

варіанті, коли видалена збільшена нирка не заважає здійсненню ретельної лімфодисекції.

Використання представленої етапності при хірургічному лікуванні раку лівої нирки з імплантаційним тромбом НПВ забезпечує радикальність втручання, уникнення ТЕЛА та об'ємної кровотечі.

Висновки

Для забезпечення радикального хірургічного лікування раку лівої нирки з імплантатційним венозним тромбом та профілактики інтраопераційних ускладнень необхідно дотримуватись таких принципів етапності:

1) достатній хірургічний доступ позбавлений телескопічного ефекту для забезпечення повної ревізії та доступу до органів черевної порожнини та заочеревинного простору з двох боків, що може бути досягнуто за допомогою трансабдомінального доступу на кшталт «шеврон» чи «мерседес»;

2) мобілізація по правій приободовокишковій борозні по лінії Тольда сліпої, висхідної ободової кишки та печінкового вигину ободової кишки (прийом Каттеля-Брааша); повна мобілізація дванадцятипалої кишки за Кохером;

3) повний контроль НПВ у інфра-, інтер- та супраренальному сегментах, а за необхідності – у під- та наддіафрагмових сегментах, що досягається шляхом мобілізації НПВ;

4) тромбектомія з НПВ без резекції або з поздовжньою чи циркулярною резекцією НПВ, з накладанням пристінкового шва, латки або протезування зі збереженням циліндричної форми НПВ та ламінарного кровотоку;

5) переведення кукси тромбованої лівої ниркової вени через вікно брижі тонкої кишки на лівий бік до лівої нирки;

6) мобілізація по лівій приободовокишковій борозні по лінії Тольда низхідної ободової та сигмоподібної кишки, селезінкового вигину ободової кишки (прийом Метокса), що доповнюється мобілізацією селезінки та хвоста підшлункової залози і попереджає їх ятрогенне ушкодження і значно покращує доступ до лівого заочеревинного простору для виконання нефректомії;

7) парааортальна лімфодисекція.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування. Автори не отримували жодних винагород, що могли б вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного кожного автора у виконання роботи

Автори (ППБ)	Особистий внесок
С.О. Бойко	Концепція, дизайн та редагування
Ф.В. Горленко	Систематизування
О.В. Сима	Аналіз отриманих даних, написання тексту

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec; 127(12):2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
 2. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics-2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr; 55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
 3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29. doi: 10.3322/caac.21254.

4. Thiel D.D., Lohse C.M., Arnold M.L., Cheville J.C., Leibovich B.C., Parker A.S. Does left side renal cell carcinoma (RCC) with renal vein/vena cava thrombus predict worse prognosis than equivalent right side RCC tumor thrombus. *Int Urol Nephrol*. 2012 Aug;44(4):1005-1214. doi: 10.1007/s11255-012-0168-2.
5. Katkooori D., Murugesan M., Ciancio G., Soloway M.S. Tumor thrombus involving the inferior vena cava in renal malignancy: is there a difference in clinical presentation and outcome among right and left side tumors. *Int Braz J Urol*. 2009 Nov-Dec;35(6):652-6; discussion 656-7. doi: 10.1590/s1677-55382009000600003.
6. Shchukin D.V. Khirurgicheskoye udaleniye opukholevykh trombov nizhnepoloyveny bez iskusstvennogokrovoobrashcheniya: chto delat', yesli piggyback-mobilizatsiya pecheni nevozmozhna? *Klinicheskaya onkologiya*. 2013(4):73-76 [In Ukrainian].
7. Blute M.L., Leibovich D.C., Lohse C.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International*. 2004 Jul;94(1):33-41 doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
8. Ciancio G, Gonzalez J., Shirodkar S.P., Angulo J.C., Soloway M.S. Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *Eur Urol*. 2011 Mar;59(3):401-6. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.028.
9. Ciancio G., Vaidya A., Soloway M. Early ligation of the renal artery using the posterior approach: a basic surgical concept reinforced during resection of large hypervascular renal cell carcinoma with or without inferior vena cava thrombus. *BJU International*. 2003 Sep;92(4):488-9. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04372.x.
10. Gorin M.A., Garcia-Roig M., Shirodkar S.P., Gonzalez J., Ciancio G. Modified surgical technique for the management of renal cell carcinoma with level I or II tumor thrombus. *Urology*. 2012 Feb;79(2):478-81. doi: 10.1016/j.urology.2011.07.1441.

Русин Василь Іванович,

*доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет», лауреат
Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України
kaf-surgery@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>
м. Ужгород, Україна*

Павук Федір Миколайович,

*аспірант, асистент кафедри хірургічних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
fedir.pavuk@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>
м. Ужгород, Україна*

Дутко Олександр Олександрович,

*аспірант, асистент кафедри хірургічних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
oleksandr.dutko@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-4063-8194>
м. Ужгород, Україна*

Кишко Каріна Миколаївна,

*доцент кафедри генетики, фізіології рослин та мікробіології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
karina_kishko@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-9163-5719>
м. Ужгород, Україна*

Настич Марія Михайлівна,

*аспірантка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
nastychmasha6@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8650-5306>
м. Ужгород, Україна*

Застосування протоколу “MARCH” на етапі надання долікарської допомоги в умовах надзвичайних ситуацій

Вступ. Згідно зі статистичними даними, 90% смертей на полі бою відбуваються на етапі долікарської допомоги. Проте деякі проблеми, такі як кровотеча з кінцівок, напружений пневмоторакс і проблеми з дихальними шляхами, можна контролювати на догоспітальному етапі. Серед усіх відомих протоколів з приводу цих станів останнім, який використовується у світі натеper, є протокол надання долікарської допомоги “MARCH”.

Мета дослідження – оцінити можливості адаптації протоколу “MARCH” для цивільного населення в умовах надзвичайних ситуацій та бойових дій.

Матеріали та методи. Проведено огляд сучасної світової та вітчизняної літератури щодо алгоритмів надання первинної домедичної допомоги.

Результати та їх обговорення. Для надання первинної домедичної допомоги під час поранення використовуються три основні алгоритми:

1. Протокол “MARCH” – послідовність дій для надання невідкладної домедичної допомоги пораненому як на полі бою, так і на етапі евакуації.

2. Алгоритм CABCADE (західноєвропейський алгоритм).

3. Алгоритм «Колесо-Міст», який застосовується для полегшення навчання надання першої допомоги пораненим на базі стандартів НАТО. Він повністю відтворює послідовність дій протоколу НАТО тільки українською мовою.

Такі стандарти розроблені для медиків, які надають допомогу на полі бою, і вони включають етапи з чіткими завданнями, однак ці стандарти можуть бути застосовані цивільними на етапі надання первинної долікарської допомоги в умовах, що не загрожують їхньому життю, тобто в місцях, де не ведуться прями бойові дії. Такий вид допомоги відповідає тактичній медичній допомозі. Навчання громадян основ тактичної медицини та впровадження алгоритмів долікарської тактичної медичної допомоги за стандартами НАТО є важливим аспектом у період воєнних дій, що сприятиме зниженню смертності серед громадян та обізнаності останніх про медичну допомогу за надзвичайних ситуацій воєнного генезу.

Висновки. Питання недостатнього рівня підготовки населення у сфері надання першої невідкладної допомоги в разі травм і поранень є актуальною проблемою і потребує вирішення як шляхом покращення практичних навичок цивільного населення, так і шляхом розробки рекомендацій щодо комплексу першої допомоги для повсякденного носіння.

Алгоритм “MARCH” легко та без зусиль може бути адаптований в Україні і є доступним для осіб без медичної освіти, впровадження його серед цивільних сприятиме підвищенню якості надання долікарської медичної допомоги та зменшенню смертності серед населення в зоні бойових дій або надзвичайних ситуацій.

Ключові слова: тактична медицина, долікарська допомога, надзвичайні ситуації, масивна кровотеча, пневмоторакс.

Rusyn Vasyl Ivanovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Surgical Diseases, Laureate of the State Prize of Ukraine in Science and Technology, Honored Doctor of Ukraine, Uzhhorod National University, kaf-surgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>, Uzhhorod, Ukraine

Pavuk Fedir Mykolaiovych, Postgraduate Student, Assistant at the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, fedir.pavuk@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>, Uzhhorod, Ukraine

Dutko Oleksandr Oleksandrovych, Postgraduate Student, Assistant at the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, oleksandr.dutko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4063-8194>, Uzhhorod, Ukraine

Kyshko Karina Mykolaivna, Senior Lecturer at the Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology, Uzhhorod National University, karina_kishko@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-9163-5719>, Uzhhorod, Ukraine

Nastych Mariia Mykhailivna, Postgraduate Student at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Uzhhorod National University, nastychmasha6@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8650-5306>, Uzhhorod, Ukraine

Management of the march protocol at the stage of emergency care in emergency conditions

Introduction. According to statistics, 90% of deaths on the battlefield occur at the pre-medical stage. However, some problems, such as bleeding from the extremities, severe pneumothorax, and airway problems, can be controlled in the prehospital setting. Of all the known protocols for these conditions, the last one used in the world today is the MARCH pre-medical protocol.

The aim of the study is to assess the possibility of adapting the MARCH protocol for civilians in emergencies and hostilities.

Materials and methods. A review of modern world and domestic literature on the algorithms of primary home care.

Results and discussion. Three basic algorithms are used to provide primary care for the wounded:

1. The “MARCH” protocol is a sequence of actions during the provision of emergency home care to the wounded both on the battlefield and at the stage of evacuation.
2. ABCDE algorithm (Western European algorithm).
3. The Wheel-Bridge Algorithm, which is used to facilitate training in first aid for the wounded based on NATO standards. It fully reproduces the sequence of NATO’s protocol in Ukrainian only.

These standards are designed for physicians who provide assistance on the battlefield, and they include stages with clear objectives, but these standards can be applied to civilians at the stage of primary care in non-life-threatening conditions, ie in places where no direct combat actions. This type of care corresponds to tactical medical care. Educating citizens in the basics of tactical medicine and implementing NATO-standard pre-medical tactical care algorithms is an important aspect of hostilities that will reduce civilian mortality and awareness of military emergencies.

Conclusions. The issue of insufficient training of the population in the field of first aid in case of injuries and wounds is an urgent problem and needs to be addressed by improving the practical skills of the civilian population and by developing recommendations for a first aid kit for everyday wear.

The MARCH algorithm can be easily and effortlessly adapted in Ukraine and is accessible to people without medical education, and its implementation among civilians will help improve the quality of pre-medical care and reduce mortality among the population in the area of hostilities or emergencies.

Key words: tactical medicine, pre-medical care, emergencies, massive bleeding, pneumothorax.

Актуальність.

Бойові дії виявили певну неготовність Збройних сил України (ЗСУ) та суспільства до забезпечення виживання військових та населення, уражених сучасними видами зброї під час ведення бойових дій. Про це свідчить статистика. Майже 30% поранених у цій війні гине. Навіть під час Другої світової війни цей показник у Червоній армії не перевищував 25% [2]. Згідно зі статистичними даними, 90% смертей на полі бою відбуваються на етапі долікарської допомоги. Проте деякі проблеми, такі як кровотеча з кінцівок, напружений пневмоторакс і проблеми з прохідністю дихальних шляхів, можна контролювати на догоспітальному етапі. Така допомога і становить різницю між смертю солдата на полі бою або цивільного, який потрапив в епіцентр

бойових дій, і його одужанням у медичній установі. За умови вживання належних заходів самопомоги, взаємодопомоги і навичок людини рівень смерті можна зменшити на 15–18%.

Усі види надання допомоги пораненим діляться на два види. Допомога в обов'язі першої лікарської допомоги та першої долікарської. До першої долікарської допомоги включені невідкладні дії та організаційні заходи, спрямовані на врятування та збереження життя людини у невідкладному стані, мінімізацію наслідків впливу такого стану на її здоров'я, що здійснюється на місці події особами, які не мають медичної освіти, але повинні володіти практичними навичками рятування та збереження життя людини [1]. Серед усіх відомих протоколів з цього приводу останнім, який використову-

ється у світі натепер, є протокол надання долікарської допомоги “MARCH” (Massive Hemorrhage-Airways-Respiration-Circulation-Hypothermia).

Загальноприйнятий алгоритм TCCC (Tactical Combat Casualty Care) – це протокол надання першої медичної допомоги на полі бою. Це витяжка найважливіших дій, розставлених у правильній послідовності. На відміну від цивільної медицини, це не просто певний алгоритм дій, це ще і тактичний складник. Усі світові протоколи надання догоспітальної допомоги постраждалим так чи інакше базуються на певному алгоритмі дій, який побудований на підтримці життєво важливих функцій організму, таких як дихання та кровообіг. Це протокол A-B-C – Airways, Breathing, Circulation. Протоколи допомоги TCCC, на відміну від цивільної медицини, мають алгоритм “MARCH”, однак його зміст не відрізняється від загально визнаного C-A-B-C. Цей протокол розроблений для медичного персоналу та для військових, які пройшли необхідну медичну підготовку, але використання деяких аспектів для контролю критичних для життя ситуацій може бути застосоване і звичайними цивільними громадянами навіть без медичної освіти, але які володіють протоколом “MARCH”.

Мета роботи – оцінити можливості адаптації протоколу “MARCH” для цивільного населення в умовах надзвичайних ситуацій та бойових дій.

Основна частина.

У світі для надання первинної домедичної допомоги під час поранення використовуються три основні алгоритми:

1. Протокол “MARCH” – послідовність дій для надання невідкладної медичної допомоги пораненому як на полі бою, так і на етапі евакуації.

Алгоритм MARCH: M – Massive bleeding – масивна кровотеча; A – Airways – дихальні шляхи; R – Respiration – дихання; C – Circulation – кровообіг; H – Head/Hypothermia – голова/переохолодження.

2. Алгоритм CABCADE (західноєвропейський алгоритм). Для оцінки ситуації використовується мнемонічне правило CABCADE:

C – Critical bleeding – критична кровотеча; A – Airway – дихальні шляхи (Чи вільні дихальні шляхи?); B – Breathing – дихання (Чи наявне дихання?); C – Circulation – кровообіг: пульс/кровотечі (Чи є пульс та зовнішня кровотеча?); D – Disability – недієздатність (Чи наявна фізична або психічна недієздатність?); E – Expose – проведіть подальший аналіз стану і надання допомоги [3; 7].

3. Алгоритм «Колесо-Міст», який застосовується для полегшення навчання надання першої допомоги пораненим на базі стандартів НАТО. Він повністю відтворює послідовність дій протоколу НАТО тільки українською мовою: К – (кровотечі масивні, критичні), О (огляд дихальних шляхів), Л (Легені), Е (ефективність дихання), С (серце), О (огляд усього тіла – оцінка свідомості, обігрів).

Зрозуміло, що такі стандарти розроблені для медиків, які надають допомогу на полі бою, і вони включають три етапи з чіткими завданнями, однак ці стандарти можуть бути застосовані цивільними на етапі надання первинної долікарської допомоги в умовах, що

не загрожують їхньому життю, тобто в місцях, де не ведуться прямі бойові дії. Такий вид допомоги відповідає тактичній медичній допомозі.

Тактична медична допомога починається лише тоді, коли і постраждалих, і медик перебувають у безпечній зоні. Алгоритм базується на простих діях щодо забезпечення життєво важливих функцій організму, таких як: зупинка критичної кровотечі, забезпечення прохідності дихальних шляхів, перевірка дихання та огляд грудної клітки, забезпечення рівномірного кровообігу, та не включає у себе медичних дій, які потребують спеціальних навичок та знань. Він включає у себе як тактичні елементи, так і надання першої допомоги. Однак ця допомога базується на наявності того обладнання, яке буде доступне в аптечці до приїзду евакуаційної групи. Найчастіше, але не завжди, на евакуаційному етапі допомога може бути надана професійними медиками, які мають мінімально необхідний набір обладнання.

Смерть від втрати крові становить близько 70% смертей солдатів на полі бою. Така цифра викликана перш за все анатомією – всі частини тіла мають щільну сітку кровоносних судин, більшого чи меншого розміру. Пошкодження цілісності стінки кровоносної судини призводить до витікання крові, значний обсяг крововтрати призводить до розладів або втрати свідомості, падіння артеріального тиску, зупинки серця і смерті. Тактична медицина розділяє такі поняття, як «кровотеча» і «критична кровотеча»: кровотеча – втрата крові внаслідок пошкодження невеликих вен і капілярів, не тягне за собою фатального наслідку, зазвичай припиняється сама собою в результаті процесу коагуляції (згортання крові); критична кровотеча – стрімка втрата крові внаслідок пошкодження великої судини або значної кількості великих і дрібних судин, у разі ненадання допомоги призводить до смерті пораненого. Наприклад, від поранення у стегнову артерію боєць може загинути від критичної кровотечі за декілька хвилин, якщо не встигне накласти собі кровоспинний турнікет (35–40 секунд – втрата свідомості). Зупинка критичної кровотечі є головним завданням у разі надання невідкладної медичної допомоги під час надзвичайних ситуацій воєнного генезу. Головні ознаки критичної кровотечі: ампутація кінцівки; пульсуючий або фонтануючий крововилив з рани; пляма крові, що швидко розтікається; калюжа крові під тілом пораненого. У тактичній медицині для адекватної зупинки використовується кровоспинний турнікет (TQ) або джгут. Найвідоміший з них – Combat Application Tourniquet, більш відомий як C-A-T та аналог – джгут Есмарха (рис. 1) [4; 9].

Правила накладання турнікетів:

1. Використовувати TQ для зупинки небезпечної для життя зовнішньої кровотечі, яка анатомічно піддається використанню TQ або за будь-якої травматичної ампутації.

2. Накладати безпосередньо на шкіру на 2–3 см вище місця кровотечі. Якщо кровотеча не контролюється за допомогою першого TQ, застосуйте другий поруч з першим.

3. Турнікет необхідно застосовувати швидко. Кровотеча повинна бути зупинена протягом однієї хвилини і TQ повністю закріплено протягом 3 хвилин.



Рис. 1. Турнікет САТ(а) та аналог джгут Есмарха (б)

4. Повинен бути зафіксований час накладання турнікету.

Рішення про заміну кровоспинного турнікету на гемостатичну пов'язку залежить від швидкості евакуації – проміжку часу з моменту отримання травми до передачі пораненого під нагляд лікарів. Евакуація протягом 1 години: 1) перевірте накладений турнікет, переконайтесь, що критична кровотеча була зупинена; 2) підготуйте пораненого до евакуації. Евакуація більш ніж 1 години: 1) проведіть повторний огляд пораненого, переконайтесь, що його стан НЕ погіршується; 2) проведіть тампонаду ранового каналу з використанням гемостатичного засобу; 3) накладіть тиснучу пов'язку на рану; 4) послабте кровоспинний турнікет, 5) підготуйте пораненого до евакуації.

Умови, за яких можлива заміна накладеного кровоспинного турнікету гемостатичним засобом та давлучою пов'язкою: 1) повна зупинка критичної кровотечі з кінцівки; 2) повторний огляд пораненого: додаткових травм не виявлено, стан потерпілого стабільний (не погіршується); 3) наявна інформація про затримку або неможливість проведення евакуації пораненого протягом 1 години з моменту поранення; 4) впевненість у своїх знаннях і навичках з проведення тампонади ранового каналу. Протипоказання до заміни накладеного кровоспинного турнікету гемостатичним засобом та давлучою пов'язкою: 1) ампутація кінцівки; 2) критична втрата крові (поранений без свідомості, блідість

шкірних покривів, прискорений пульс). Ослабляти та знімати турнікет більш ніж через 2 години після накладання має право тільки лікар. Важливо зрозуміти відмінність поняття «ослабити» та «зняти» – кровоспинний турнікет не знімається з кінцівки повністю, навіть після зупинки критичної кровотечі, до моменту передачі пораненого медикам. Він залишається в тому самому місці, але в розслабленому стані (не стискаючи кінцівку) на випадок відновлення критичної кровотечі під час евакуації і для інформування евакуаційної команди про наявну проблему.

Згідно з протоколом «MARCH» після зупинки масивної кровотечі наступним етапом є оцінка дихальних шляхів.

Найбільш поширеною причиною непрохідності верхніх дихальних шляхів у постраждалих без свідомості є западання язика. Простий і ефективний спосіб запобігання такій проблемі – потрійний прийом Сафара:

1) покладіть одну руку на лоб постраждалого, іншу розмістіть знизу під шиєю і обережно закиньте голову назад; 2) відкрийте рот постраждалого; 3) виведіть нижню щелепу постраждалого вперед. Показання: 1) негайна допомога у разі загрози западання або у разі западання язика; 2) полегшення дихання постраждалого у свідомості (рис. 2) [1; 5–8]. У разі підозри на травму шийного відділу хребта обмежтесь відкриванням рота та виведенням щелепи постраждалого.



Рис. 2. Методи забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Інший, не менш дієвий спосіб – назофарингеальний повітропровід (назальна трубка), що входить до складу ІФАК. Являє собою гнучку, анатомічно вигнуту трубку зі зрізаним кінцем і розширенням з протилежної сторони, забезпечує прохідність верхніх дихальних шляхів механічним способом. Розмір її індивідуальний, відповідає відстані від кінчика носа до мочки вуха (найпростіший спосіб вимірювання). У комплектації містить тьюбик з лубрикантом (змазкою) (рис. 3) [2; 4; 6].

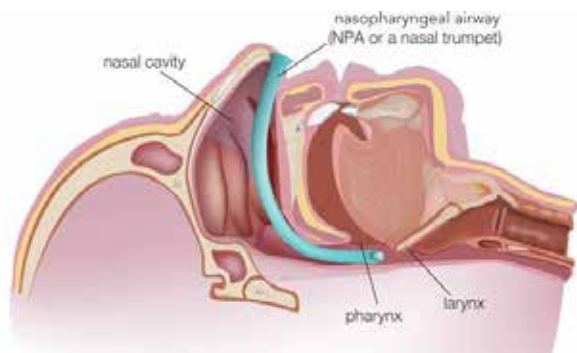


Рис. 3. Схематичне зображення розташування назофарингеальної трубки

Показами до постановки назофарингеальної трубки є проблеми з диханням, западання язика та повна або періодична втрата свідомості. Протипоказання: тупа травма обличчя, викривлення перегородки носа. У разі невдалої постановки трубки рекомендовано надати вигідне положення постраждалому до приїзду кваліфікованих спеціалістів, якщо нема протипоказань з боку інших травм (травма тазового кільця, переломи хребта) [3; 7–9].

Після оцінки дихальних шляхів наступним етапом надання долікарської допомоги є оцінка дихання. Незважаючи на розвиток засобів індивідуального захисту, наскрізна травма грудної клітки залишається серйозною причиною травми в тактичній медицині. Відкритий пневмоторакс, напружений пневмоторакс і складна травма грудної клітки залишаються частим механізмом травми і причиною смерті, якій можна запобігти. Хоча використання ізолюючих пов'язок грудної клітки ефективно для герметизації відкритого пневмотораксу, вони абсолютно неефективні для профілактики напруженого пневмотораксу і, за позитивної вентиляції під тиском, насправді може сприяти розвитку напруженого пневмотораксу [10–13].

Невідкладна допомога у разі поранення грудної клітки полягає в негайному відновленні її герметичності.

Для таких цілей у стандартній укладці аптечки ІФАК є спеціальна оклюзійна наліпка, виготовлена з повітронепроникного матеріалу, що має клейову поверхню з одного боку. Найбільш популярні оклюзійні наліпки – HALO seals, NuFin chest seal. Наявні також модифікації з вбудованими клапанами, що випускають повітря з грудної клітки і запобігають його потраплянню всередину. Серед них – NuFin Vent, Bolin chest seal, Asherman chest seal. Всі перераховані вище оклюзійні наліпки доступні на території України.

Якщо після використання оклюзійної наліпки стан потерпілого погіршується: збільшується в розмірах поранена сторона грудної клітки; шкіра набуває блідого або синюшного кольору; спостерігається роздуття шиї або зміщення гортані у сторону – необхідно терміново провести декомпресію грудної клітки. Наведені симптоми вказують на продовження накопичення повітря в грудній клітці через пошкоджену легеню або недиагностоване проникаюче поранення, з наростанням тиску. Декомпресія грудної клітки проводиться шляхом випускання надлишкового повітря з плевральної порожнини за допомогою спеціальної декомпресійної голки. В ІФАК вона представлена переважно голкою NAR ARS Needle, рідше H&N Tension Pneumothorax Needle.

Після стабілізації постраждалого, згідно з вищевказаними алгоритмами, наступним кроком є оцінка ефективності циркуляції крові, тобто потрібно оцінити наявні травми, переломи та незначні кровотечі, які можуть погіршити стан постраждалого. Для зупинки кровотеч на такому етапі застосовуються перев'язувальні матеріали та тиснучі пов'язки. Будова проникаючої травми складається з двох базових сегментів: власне ранового каналу – отвору проходження травмуючого елемента; ранової порожнини – найглибшої частини ранового каналу, що містить розірвані стінки крупних кровоносних судин. З цього можна зробити висновок, що дно рани (ранова порожнина) має бути затампоноване якомога щільніше, інакше власне сама тампонада не матиме сенсу для зупинки критичної кровотечі. Проводиться тампонада шляхом щільного заповнення ранової порожнини та ранового каналу тампонуємим матеріалом. Чим щільніший тампон, тим швидше й ефективніше він зупинить кровотечу. Найпоширенішим матеріалом для тампонади рани є марлевий бинт. Також проведення тампонади ранового каналу можливе з використанням гемостатичних засобів (Celox Gauze, Quik Clot та ін.), особливо гемостатичних бинтів, що пришвидшить процес утворення тромбів у середньому на 16–20%. Також гемостатичні матеріали використовуються для зупинки критичної кровотечі в місцях, де використання кровоспинного турнікету неможливе: область шиї, область ключиць, підпахвова зона, область тазу (пах, сідниці). Після проведення тампонади на місце поранення необхідно накласти тиснучу пов'язку, яка зафіксує тампонаду ранового каналу, попередить забруднення ранової ділянки, перетисне дрібні кровоносні судини, які знаходяться в ділянці поранення і додатково зменшить кровотечу. Тиснуча пов'язка використовується не лише у разі проникаючих, а і поверхневих, дотичних поранень, скальпованих ран, що не мають ознак критичної кровотечі і не потребують тампонування. Для виконання давлучої пов'язки може використовуватися: бинт – туге обмотування навколо місця поранення з подальшою фіксацією; еластичний биндаж, перев'язувальний пакет; підручні засоби – бандани, шарфи і т.д. В аптечці ІФАК наявний так званий The Emergency Bandage, більш відомий як ізраїльський биндаж – перев'язувальний матеріал, розроблений для потреб армії і сил спеціального призначення, зручний, ефективний і універсальний у використанні (рис. 4.) [1; 8].



Рис. 4. Ізраїльський бандаж

В основі він містить еластичний бинт з приштою подушечкою для вбирання крові, різьками для створення давлючого зусилля на рану, наклейкою для швидкого розміщення подушечки на рані, фіксатором на кінці бинта для закріплення бандажа на тілі. Як аналог можна використовувати еластичний бинт, щоб створити достатній тиск на рановий канал.

Наступною метою є виявлення патологічної рухливості (там, де її не повинно бути), інших анатомічних невідповідностей – деформацій, болю (якщо поранений притомний), крепітації (звуку, що виникає у разі натиснення на ділянки тіла пораненого, схожого на хруст снігу (або крохмалю), що свідчить про наявність повітря під шкірою або виникає у разі тертя кісткових уламків один об одній). Забезпечте нерухомість пошкодженої частини тіла наскільки це можливо.

Надалі, після виконання попередніх пунктів, потрібно вжити заходів для запобігання перегріванню або замерзанню постраждалого. Підкладіть під постраждалого каримат, покривало чи ковдру, щоб захистити його від температури або вологості землі. У теплу погоду розташуйте пораненого у затінку. Якщо немає природного затінку, зробіть штучний затінок, використовуючи покривало або інші доступні

матеріали. Обмахуйте його, якщо потрібно стимулювати випаровування поту. У холодну погоду накрийте постраждалого рятівною ковдрою Blizzard, ковдрою, покривалом або іншими доступними матеріалами, щоб йому було тепло та сухо. Втрата крові може призвести до значного зниження температури тіла навіть у спекотну погоду.

Пораненого з накладеним джгутом, відкритою ранною грудної порожнини, внутрішньою кровотечею або іншими серйозними або небезпечними для життя пораненнями потрібно евакуювати якнайшвидше. Якщо неможливо надати медичну допомогу, підготуйте пораненого до евакуації. Підготуйте постраждалого таким чином, щоб поранений не зазнав переохолодження під час транспортування [11–12].

Навчання громадян основ тактичної медицини та впровадження алгоритмів долікарської тактичної медичної допомоги за стандартами НАТО є важливим аспектом у період воєнних дій, що сприятиме зниженню смертності серед громадян та обізнаності останніх про медичну допомогу у разі надзвичайних ситуацій воєнного генезу.

Висновки.

1. Питання недостатнього рівня підготовки населення у сфері надання першої невідкладної допомоги в разі травм і поранень є актуальною проблемою і потребує вирішення як шляхом покращення практичних навичок цивільного населення, так і шляхом розробки рекомендацій щодо комплексу першої допомоги для повсякденного носіння.

2. Алгоритм “MARCH” легко та без зусиль може бути адаптований в Україні і є доступним для осіб без медичної освіти, впровадження його серед цивільних сприятиме підвищенню якості надання долікарської медичної допомоги та зменшенню смертності серед населення в зоні бойових дій або надзвичайних ситуацій.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Василь Іванович Русин, Каріна Миколаївна Кишко – концепція, дизайн, редагування та систематизування;

Федір Миколайович Павук, Олександр Олександрович Дутко, Марія Михайлівна Настич – аналіз отриманих даних, написання тексту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kokhan V.F. Faktory prohnozuvannia yakosti nadannia dopomohy v boiovykh umovakh. *Viiskovo-tekhnichnyi zbirnyk*. 2018(19): 77–85.
2. Shyshchuk V.D., Redko S.I., Redko S.Y., Liapa M.M. Taktychna medytsyna. Sumy : TOV “VPP “Fabryka druku”. 2016. 176 p.
3. Babu G., Upchurch B.D., Young W.H., Levine B.D. Medicine in Extreme Environments: A New Medical Student Elective Class for Wilderness, Aerospace, Hyperbaric, Exercise, and Combat Medicine. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2020, March 1; 31(1): 110–115.
4. Bennett B.L. Bleeding control using hemostatic dressings: lessons learned. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2017 June 1; 28(2): 39–49.
5. Butler F.K., Holcomb J.B., Shackelford S., Barbabella S., Bailey J.A., Baker J.B., Cap A.P., Conklin C.C., Cunningham C.W., Davis M., DeLellis S.M. Advanced resuscitative care in tactical combat casualty care: TCCC guidelines change 18-01: 14 October 2018. *Journal of special operations medicine: a peer reviewed journal for SOF medical professionals*. 2018, December 1; 18(4): 37–55.

6. Charlton N.P., Swain J.M., Brozek J.L., Ludwikowska M., Singletary E., Zideman D., Epstein J., Darzi A., Bak A., Karam S., Les Z. Control of severe, life-threatening external bleeding in the out-of-hospital setting: a systematic review. *Prehospital Emergency Care*. 2021, February 23; 25(2): 235–267.
7. Clemency B.M., Tanski C.T., Rosenberg M., May P.R., Consiglio J.D., Lindstrom H.A. Sufficient catheter length for pneumothorax needle decompression: a meta-analysis. *Prehospital and disaster medicine*. 2015, June; 30(3): 249–253.
8. Cornelius B., Campbell R., McGauley P. Tourniquets in trauma care: a review of application. *Journal of Trauma Nursing*. 2017, May 1; 24(3): 203–207.
9. Drew B., Bennett B.L., Littlejohn L. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part one, tourniquets and hemorrhage control adjuncts. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2015, June 1; 26(2): 236–245.
10. Kotora Jr. J.G., Henao J., Littlejohn L.F., Kircher S. Vented chest seals for prevention of tension pneumothorax in a communicating pneumothorax. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013, November 1; 45(5): 686–694.
11. Mlcak R.P., Buffalo M.C., Jimenez C.J. Prehospital management, transportation, and emergency care. *Total burn care*. 2018, January 1: 58–65.
12. Parry N.G. Stopping extremity hemorrhage: More than just a tourniquet. *Surgery Open Science*. 2022, January 1; 7: 42–45.
13. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Military Medical Research*. 2020, December 7(1): 1–8.

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА МЕДИЦИНА ТА СУМІЖНІ ГАЛУЗІ НАУКИ

УДК 378.6.018.43-054.62:61]-047.44(477)

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.13>

Резніков Юрій Петрович,

аспірант кафедри педіатрії № 1,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

yurezniv@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9724-9678>

м. Київ, Україна

Андрушко Інна Іванівна,

доктор медичних наук, професор,

проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи

та міжнародних зв'язків,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<https://orcid.org/0000-0003-1757-3414>

andrushkoi@vnm.edu.ua

м. Вінниця, Україна

Аналіз дистанційного навчання іноземних громадян у медичних закладах вищої освіти України

Дистанційне навчання, як основна форма впровадження освітнього процесу у надзвичайних ситуаціях, стала основним способом забезпечення безперервності навчання. До початку повномасштабної війни в Україні кожен ЗВО створив свою повноцінну систему дистанційного навчання. З початком війни та її наслідками дистанційна освіта знову зазнала змін. Особливо важкою була ситуація з іноземними студентами, які продовжили навчання зі своїх країн постійного проживання. Завдання університетів – сприяти створенню найбільш комфортних умов для збереження цього контингенту.

Основним завданням роботи є оцінка якості дистанційного навчання іноземних громадян у медичних закладах вищої освіти, а також надання пропозицій для покращення ситуації.

Для виконання поставленого завдання був розроблений опитувальник англійською мовою для студентів медичних спеціальностей закладів вищої освіти. Опитування проводилось у травні 2022 року синхронно з дотриманням анонімності та наданням добровільної згоди респондентів на обробку персональних даних на базі платформи Google forms. Було опитано 8+990 здобувачів вищої освіти медичних спеціальностей різних закладів вищої освіти України, громадян інших держав. Більшість серед опитаних студентів становили представники Індії (54,54%), далі – Єгипту – 13,13%, Марокко – 12,12%. Організація навчального процесу відповідно до таких відповідей (67,9% опитаних) відбувається у поєднаному синхронно-асинхронному режимі. У дистанційному навчанні були впроваджені різні платформи та програми, більшість студентів повідомили про використання кількох платформ під час навчання (60,7%), ZOOM найчастіше був єдиною платформою для проведення навчальних занять (35,3%). Засвоєння практичних навичок відбувалось переважно лише у трьох форматах: мультимедійні презентації, обговорення випадків клінічної ситуації, імітаційне моделювання. Було виявлено значне зниження рівня засвоєння практичних навичок (-31,22%), істотно менша тривалість часу, затраченого на навчання (-30%) та незначне зменшення середнього балу академічної успішності (-3,01%). Водночас у більшості дистанційне навчання позитивно вплинуло на відвідуваність навчальних занять. 46,6% опитаних визнає, що найбільшим недоліком дистанційного навчання є зниження практичного складника, 20,9% бачать своє навчання неефективним, а 9,6% опитаних стверджує, що найбільшим недоліком є відсутність живого спілкування. Водночас 52,3% бажають залишити елементи дистанційного навчання у майбутньому.

Дистанційне навчання є однією з форм забезпечення освітнього процесу, яка дозволяє створити безпечні умови для всіх учасників освітнього процесу. У разі правильного використання всіх його елементів дистанційне навчання може бути повноцінною формою і дозволить отримати якісні знання та практичні навички.

Ключові слова: освіта, дистанційне навчання, охорона здоров'я, медицина, студенти.

Reznikov Yurii Petrovych, Applicant of PhD degree at the Department of Pediatrics № 1, Bogomolets National Medical University, yurezniv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9724-9678>, Kyiv, Ukraine

Andrushko Inna Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-rector of Scientific and Pedagogical Work and International Relations, National Pirogov Memorial Medical University, andrushkoi@vnm.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1757-3414>, Vinnytsia, Ukraine

Analysis of distance learning of foreign citizens in medical institutions of higher education in Ukraine

Distance learning has emerged as the primary method for ensuring learning continuity in emergency situations. Before the full-scale war in Ukraine, each university established its own full-fledged distant learning system. Distance education changed once more with the onset of the war and its implications. Foreign students who pursued their studies from their countries of permanent residency faced particular difficulties. The task of the universities was to create the most comfortable conditions for them.

The research's major goal is to evaluate the quality of foreign citizens' remote learning at medical institutions of higher education and to make recommendations for improvement.

To achieve this, an English-language questionnaire was created for medical students at higher education institutions. The poll was performed in May 2022 using the Google forms platform with anonymity and respondents' free agreement to the processing of personal data. A total of 8,990 applicants for higher medical education in Ukraine's higher education institutions (nationals from other countries) were questioned. The majority of students surveyed were representatives of India (54.54%), followed by Egypt – 13.13%, Morocco – 12.12%. The organization of the educational process according to these answers (67.9% of respondents) is in a combined synchronous-asynchronous mode. Different platforms and programs have been implemented in distance learning, most students reported using several platforms during their studies (60.7%), ZOOM was often the only platform for training (35.3%). The obtaining of practical skills took place mainly in three formats: multimedia presentations, discussion of clinical situations, simulation. There was a significant decrease in the level of practical skills acquisition (-31.22%), a significantly shorter duration of time spent on training

(-30%) and a slight decrease in the average score of academic performance

(-3.01%). At the same time, the distance learning had a positive effect on attendance. 46.6% of respondents admit that the biggest disadvantage of distance learning is the reduction of the practical component, 20.9% see their training as ineffective, and 9.6% of respondents say that the biggest disadvantage is the lack of live communication. At the same time, 52.3% want to leave the elements of distance learning in the future.

Distance learning is one of the forms of providing the educational process, which allows to create safe conditions for all participants in the educational process. With the correct use of all its elements, distance learning can be a full-fledged form and will provide quality knowledge and practical skills.

Key words: education, distance learning, healthcare, medicine, students.

Medical education is not just a program for building knowledge and skills in its recipients... it is also an experience which creates attitudes and expectations.

Abraham Flexner

Вступ. Пандемія COVID-19 в усьому світі та в Україні внесла свої корективи у систему освіти. Дистанційне навчання, як основна форма впровадження освітнього процесу у надзвичайних ситуаціях, стала основним способом забезпечення безперервності навчання. До вказаної пандемії у разі виникнення надзвичайної ситуації, яка не давала змоги проводити освітній процес у стандартному режимі, запроваджувались канікули за рішенням адміністрації закладу вищої освіти. Українська (на рівні зі світовою) освітня спільнота не була готова до такого виклику, як запровадження у короткий термін якісного дистанційного навчання [1]. Перед університетами постало питання розробки альтернативних стратегій налагодження комунікації викладач–студент з мінімальним втручанням деканату та інших підрозділів університетів. Зокрема, для цього у вищих начальних закладах було активно використано офіційні вебресурси (офіційні сайти, сторінки кафедр у соціальних мережах), де здобувач вищої освіти міг знайти всю актуальну інформацію стосовно освітнього процесу, а також матеріали для навчання. Важливу роль у створенні зв'язку студент–викладач відіграв деканат як медіатор для створення груп у соціальних мережах (Viber, WhatsApp та інші).

В окремих ЗВО були створені заготовки дистанційного навчання. Зокрема, у НМУ імені О.О. Богомольця та деяких інших медичних ЗВО були створені власні платформи підготовки студентів до іспитів. Зазвичай їхня функція полягала у підготовці студентів до складання ліцензійних інтегрованих іспитів КРОК

1, 2, 3. У ТНМУ імені Горбачевського було створено внутрішнє сховище інформації, де студент міг знайти записані лекції та матеріали для практичних занять. Згодом цю ініціативу підхопили інші університети. Розпочалась практика записування лекцій з метою забезпечення асинхронного дистанційного навчання. На початку дистанційного навчання частка проведення лекцій, семінарів в онлайн-режимі була досить незначною. Лише частина викладачів використовувала засоби відеозв'язку [2].

Із запровадженням дистанційного навчання виникла потреба у спеціалізованих платформах, де можна було б не тільки завантажити матеріали для занять, а й провести кінцеві точки контролю (іспити, модулі, контрольні роботи та інше) з метою попередження академічного плагіату та фальсифікації. ЗВО пішли різними шляхами для розв'язання цієї проблеми, зокрема у НМУ імені О.О. Богомольця було створено систему Neuron (пізніше Likar), яка дозволяла провести на своїй базі тестування у синхронному форматі для великої кількості здобувачів вищої освіти у режимі реального часу [3]. Інші університети використовували наявні у вільному доступі ресурси, зокрема Google forms, Moodle, які вирізняються простотою у використанні [4].

Основним викликом згаданого етапу були технічні труднощі та забезпечення якісного Інтернет-зв'язку для всіх учасників освітнього процесу.

Кафедри, які здійснюють загальномедичну та соціально-гуманітарну підготовку, швидше налагодили повноцінний освітній процес шляхом наповнення веб-сайтів, створенням та записом лекцій, використанням засобів відеозв'язку. Значно складнішим завданням це було для кафедр, які здійснюють практичну (клінічну) підготовку. Відповідно до стандарту вищої освіти спеціальності 222 «Медицина» професійна підготовка на клінічних кафедрах має враховувати специфіку кож-

ної дисципліни та з метою засвоєння фахових компетенцій обов'язково передбачати використання симуляційних методів навчання, роботу із застосуванням діагностичного обладнання та безпосередню роботу біля ліжка хворого (загалом не менше 50% аудиторних годин відповідних дисциплін). [5]. На кафедрах було розроблено записи розбору пацієнта викладачем, відеовиконання лікарських маніпуляцій та сестринських навичок, розроблені відеоінструкції лабораторних та інструментальних методів дослідження, виконання зазначених як обов'язкових в освітніх програмах, підготовлено мультимедійні презентації як стандартних клінічних випадків, так і складних у діагностичному плані. Також була налагоджена система відпрацювань медичних маніпуляцій в умовах лікувального закладу, вдома або на виробництві на підставі попереднього клінічного діагнозу та/або показників стану пацієнта, збору скарг, анамнезу життя та захворювання шляхом роботи у спеціалізованих симуляційних центрах з урахуванням епідемічної ситуації та з дотриманням усіх санітарних вимог, норм та правил. У зв'язку з цими технічними труднощами проведення практичних компонентів ЄДКІ, ОСКІ або видозмінювалось, або відтермінувалось.

До початку повномасштабної війни в Україні кожен ЗВО створив свою повноцінну систему дистанційного навчання. З початком війни, руйнуванням будівель, ракетними атаками, вимушеним переселенням усіх учасників освітнього процесу дистанційна освіта знову зазнала змін.

Особливо важкою була ситуація з іноземними студентами, які переважно були евакуйовані з території України і продовжили навчання зі своїх країн постійного проживання.

За даними ЄДЕБО, в Україні здобувають освіту понад 69 тисяч іноземних громадян із 155 країн світу [6].

З них 68 908 здобувають повну вищу освіту, що становить 90,02%; мовне навчання – 4936 (6,45%); післядипломну освіту (стажування) – 1719 (2,25%); аспірантуру, докторантуру – 974 (1,27%); за програмами академічної мобільності – 11 (0,001%).

Більшість іноземних студентів, що навчаються в Україні, походить з Індії (понад 24,0%), Марокко (12,0%), Туркменістану, Азербайджану (по 6,0%), Нігерії, Китаю та Туреччини (понад 5,0%).

Найбільш поширеними спеціальностями серед іноземних громадян є медичні (майже 50,0%), зокрема «Медицина», «Лікувальна справа», «Стоматологія» та «Фармація, промислова фармація», а також економічні (7,0%), юридичні і педагогічні (2,0%) спеціальності [6]. Середня вартість навчання за медичними спеціальностями становить 4,3 тис. доларів США на рік на одного студента. На інші спеціальності – 2 тис. доларів США [7].

Окремим складним завданням було налагодження комунікації, оскільки різні студенти мали нерівні можливості до навчання через різні географічні, кліматичні та культурні особливості. Завдання університетів – сприяти створенню найбільш комфортних умов для збереження згаданого контингенту, який є важливим джерелом надходження фінансів (враховуючи вищезазначені дані).

Методологія та методи дослідження. Основним завданням роботи є оцінка якості дистанційного навчання іноземних громадян у медичних закладах вищої освіти, а також надання пропозицій для покращення ситуації.

Для виконання поставленого завдання був розроблений опитувальник англійською мовою для студентів медичних спеціальностей закладів вищої освіти галузі знань «Охорона здоров'я» спеціальності 222 «Медицина» освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр». Опитування проводилось у травні 2022 року синхронно з дотриманням анонімності та наданням добровільної згоди респондентів на обробку персональних даних на базі платформи Google forms. Опитування одномоментне, популяційне, опитувальник містив 34 запитання. Статистична обробка проводилась за допомогою основних сучасних методів обробки інформації (програме забезпечення MedStat).

Виклад основного матеріалу дослідження. Було опитано 8990 здобувачів вищої освіти медичних спеціальностей різних закладів вищої освіти України, громадян інших держав. За даними анкетування переважали чоловіки та становили 57,7%, жінки – 42,3% відповідно. Середній вік опитуваних становив 20,63 року (опитувани – 18–27 років).

Більшість серед опитаних студентів становили представники Індії (54,54%), далі – Єгипту – 13,13%, Марокко – 12,12% (рис. 1), що відповідає розподілу країн походження іноземних студентів згідно з даними УДЦМО [8].

З урахуванням введення воєнного стану і невизначеністю, пов'язаною з воєнними діями, більшість ЗВО вимушені були оголосити канікули на певний період часу, що підтверджується відповідями студентів (80,7% опитаних), натомість 16,7% респондентів відповіли, що навчання продовжувалось без зупинок (переважно індивідуальні випадки взаємодії викладач–студент, засновані на ентузіазмі учасників освітнього процесу).

Організація навчального процесу відповідно до таких відповідей (67,9% опитаних) відбувається у поєднаному синхронно-асинхронному режимі, причому початок заняття (у середньому 2 години) має місце онлайн, а решта навчального часу організовується в асинхронному режимі (прослуховування відеолекцій, спілкування з викладачем через електронну пошту, відповіді на запитання, обговорення під час практичного заняття). Лише у 19,0% навчання було винятково в асинхронному режимі.

54,2% студентів відповіли, що у їхньому університеті відсутня спеціальна платформа для навчання.

У дистанційному навчанні були впроваджені різні платформи та програми, включно із ZOOM, Microsoft Teams, групи WhatsApp, групи Facebook, канали YouTube, Moodle та Skype. Більшість студентів повідомили про використання кількох платформ під час навчання (60,7%), ZOOM найчастіше був єдиною платформою для проведення навчальних занять (35,3%). ZOOM – це сервіс відеоконференцій, доступний для використання на настільних або мобільних пристроях. Його можна використовувати для відеоконференцій «tet-a-tet» або для групових відеоконференцій. Пере-



Рис. 1. Країни походження іноземних студентів

вагою ZOOM порівняно з іншими платформами для відеоконференцій є наявність безкоштовної версії, простота у доступності та використанні, можливість спільного доступу до екранів і адаптованість до багатьох пристроїв, зокрема мобільних.

Відповідно до стандарту вищої освіти «Медицина» загалом не менше 50,0% аудиторних годин відповідних дисциплін має відводитись на засвоєння фахових компетентностей, тому наше завдання – дізнатись, яким чином побудовані форми здобуття практичних навичок в умовах дистанційного навчання. На жаль, засвоєння практичних навичок відбувалось лише у трьох форматах: мультимедійні презентації, обговорення випадків клінічної ситуації, імітаційне моделювання. Особливо складним є засвоєння хірургічних навичок. Тому студенти зазначали, що деякі заняття відбувались з операційної та маніпуляційної, де їм демонстрували історію та методики роботи з пацієнтами. Незалежно від формату навчання всі основні маніпуляції завантажені студентам після кожного заняття у вигляді відеозапису на каналах кафедр. Завдяки цьому студенти мають змогу отримати доступ до всіх видів діяльності з віддалених місць у зручний для них спосіб.

З огляду на необхідність засвоєння практичних навичок, наявність вільного часу, а також інші мотиваційні причини лише 19,2% почали працювати у клінічних закладах, виконуючи функції молодшого медичного персоналу, помічників лікаря, 8,9% почали працювати і залишили виконання обов'язків у зв'язку з дефіцитом часу та зниженням успішності.

Одним з факторів успішного навчання є технічне забезпечення (навушники, програмні засоби, відеокamera тощо). 52,3% повністю забезпечені усім необхідним, 60,0% мають доступ до вільного, необмеженого Інтернету. Загалом 36,7% опитаних мають технічні труднощі з Інтернетом або іншим технічним обладнанням, що знижує якість освіти.

Відчуття ізоляції, відсутність звичайного зворотного зв'язку, перенесений COVID-19, наслідки воєнного стану зумовлюють зрушення у здоров'ї. Погіршення психологічного компонента здоров'я відзначили 22,3% респондентів, фізичного компонента – 8,9% респондентів, фізичного і морального компонентів – 14,1% респондентів (рис. 2).

Ці фактори впливають на якість освіти, саме тому важливо було оцінити якість освіти об'єктивними способами. До таких статистичних критеріїв оцінки належать кількість пропущених годин навчальних занять, кількість годин, затрачених на підготовку до практичних занять, середній бал академічної успішності. Окремо для медичних спеціальностей можна винести рівень засвоєння практичних навичок та умінь. Дані представлені у таблиці 1.

З огляду на отримані дані, варто зауважити значне зниження рівня засвоєння практичних навичок та незначне зменшення середнього балу академічної успішності. Така незначна зміна академічної успішності за істотно меншої тривалості часу, затраченого на навчання, може свідчити про використання елементів академічної недоброчесності (списування та інше).

Дані з приводу кількості пропущених годин навчальних занять представлені на рис. 3.

У більшості дистанційне навчання позитивно вплинуло на відвідуваність навчальних занять.

55,6% опитаних відзначили більшу можливість пошуку навчальних матеріалів (відсутність обмежень методичними розробками та книгами ЗВО).

Під час проведення практичних занять у дистанційних умовах додатково зросла частка використання записаних відеолекцій – 21,3%, онлайн-лекцій – 30,0%, індивідуальної самостійної роботи (робочі зошити, реферати, презентації) – 34,6%. Складник тестових завдань під час поточного контролю знань становить



Рис. 2. Характеристики самооцінювання стану здоров'я респондентів

Таблиця 1

Показники якості освіти до та після введення дистанційного навчання

Форма оцінки якості освіти	До введення дистанційного навчання	Після введення дистанційного навчання	Примітки
Кількість годин, затрачених на підготовку до практичних занять	4,0 години	2,8 години (-30%)	Оцінювання у астрономічних годинах
Середній бал академічної успішності	3,98	3,86 (-3,01%)	За 5-бальною шкалою оцінювання
Рівень засвоєння практичних навичок та умінь	7,47	5,13 (-31,22%)	Самооцінювання за 10-бальною шкалою



Рис. 3. Динаміка кількості пропущених годин після введення дистанційного навчання

36,7%, що свідчить про переважання об'єктивного оцінювання викладач–студент.

Під час оцінювання знань найбільша увага приділяється усному опитуванню 48,8%, тестовим завданням формату А та В – 25,0%, письмовим завданням – 13,5%, ситуаційним завданням – 8,6%.

47,2% опитаних вважають, що дистанційне навчання ускладнило навчальний процес, 28,6% не бачать змін у навчальному процесі. 46,6% опитаних визнає, що найбільшим недоліком дистанційного навчання є зниження практичного складника, 20,9% бачать своє навчання неефективним, а 9,6% опитаних стверджує, що найбільшим недоліком є відсутність живого спілкування.

66,1% опитаних розуміють різницю між дистанційним та онлайн-навчанням та не ототожнюють згадані поняття.

Лише 14,1% опитаних мають позитивне ставлення до онлайн-навчання, 41,8% – негативне, 44,1% – нейтральне. Водночас 52,3% бажають залишити елементи дистанційного навчання у майбутньому. Серед позитивних аспектів дистанційного навчання студенти відзначили гнучкість – 25,3%, зручність – 29,0%, відсутність географічних кордонів – 17,8%, інтерактивність – 4,9%, більші можливості для контролю якості освіти – 5,9%. Однак економічна ефективність становила лише 9,7%.

Порівняно з початком дистанційного навчання 44,5% відчують покращення якості освіти, 36,7% не бачать змін.

42,8% опитаних не планують змінювати заклад вищої освіти через введення дистанційного навчання, 17,7% хотіли б змінити університет через вказану причину, решта не визначилась.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Ю.П. Резніков – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;
І.І. Андрушко – допомога у проведенні дослідження, редагування тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andros M.Y. Pytannia orhanizatsii dystantsiinoho navchannia v nadvychainykh osvitnikh umovakh. *Dystantsiina osvita v Ukraini: innovatsiini, normatyvno-pravovi, pedahohichni aspekty* : zb. nauk. prats materialiv I Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii, 16 chervnia 2020 r., m. Kyiv, Natsionalnyi aviatsiyni universytet / nauk. red. N.P. Muranova. Kyiv : NAU, 2020. S. 8–9.
2. “Suchasni trendy rozvytku medychnoi osvity: perspektyvy i zdobutky” (2022; Poltava) : Materialy navchalno-naukovoї konferentsii z mizhnarodnoi uchastiu, 24 berez. 2022 r. Poltava: TOV “ASMI”, 2022. 335 s.
3. URL: <https://likar.nmuofficial.com/>.
4. Aktualni pytannia vyshchoi medychnoi (farmatsevychnoi) osvity: vyklyky sohodennia ta perspektyvy yikh vyrishennia : materialy XVIII Vseukr. nauk.-prakt. konf. v onlain-rezhymi za dopomohoiu systemy Microsoft Teams (Ternopil, 20–21 trav. 2021 r.). Ternop. nats. med. un-t imeni I.Ya. Horbachevskoho MOZ Ukrainy. Ternopil : TNMU, 2021. 592 s.
5. Standart vyshchoi osvity drugoho (mahisterskoho) rivnia, haluz znan 22 “Okhorona zdorovia”, spetsialnist 222 “Medytsyna”. Zatverdzheno ta vvedeno v diu nakazom Ministerstva osvity i nauky Ukrainy vid 08.11.2021 r. № 1197.
6. Informatsiino-analitychna dovidka Derzhavnoi sluzhby yakosti osvity Ukrainy stosovno perevirky yakosti osvity inozemnykh hromadian vid 31 sichnia 2022 roku.
7. URL: <https://mon.gov.ua/ua/news/dohid-ukrayini-vid-inozemnih-studentiv-za-period-yih-navchannya-standovit-ponad-3-milyardi-dolariv-ssha-ukrayinskij-derzhavnij-centr-mizhnarodnoyi-osviti>.
8. URL: <https://studyinukraine.gov.ua/zhittya-v-ukraini/inozemni-studenti-v-ukraini/>.
9. Dhawan S. Online learning: a panacea in the time of COVID-19 crisis. *J Educ Technol Syst.* 2020; 49(1): 5–22.
10. Pei L., Wu H. Does online learning work better than offline learning in undergraduate medical education? A systematic review and meta-analysis. *Med Educ Online.* 2019; 24(1).

Висновки.

Дистанційне навчання є однією з форм забезпечення освітнього процесу, яка дозволяє створити безпечні умови для всіх учасників освітнього процесу. У разі правильного використання всіх його елементів дистанційне навчання може бути повноцінною формою і дозволить отримати якісні знання та практичні навички.

У ході виконаного дослідження ми встановили фактори, які знижують якість освіти:

- психологічний дискомфорт, ізоляція учасників освітнього процесу;
- технічні труднощі з доступом до елементів дистанційного навчання;
- недостатнє використання сучасних можливостей гаджетів та мобільних застосунків під час освітнього процесу;
- ризики академічної недобросовісності.

Пропозиції щодо вдосконалення елементів дистанційного навчання:

- запобігання перевтомі внаслідок надмірної кількості завдань індивідуальної самостійної роботи студента;
- залучення психологів до навчального процесу;
- використання симуляційних методів навчання, симуляційних маніпуляторів, можливостей гаджетів;
- використання навчальних матеріалів дистанційних курсів, за допомогою платформи відкритих онлайн-курсів (від Prometheus, Coursera, eDX, EdEra та KhanAcademy тощо) та зарахування їх результатів у індивідуальний навчальний план студента.

Наше дослідження буде продовжено для вивчення оцінки якості дистанційної освіти українських студентів.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.15-002-74

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.14>

Гончарук-Хомин Мирослав Юрійович,
доктор філософії, асистент кафедри громадського здоров'я та гуманітарних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
академічний редактор *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*
myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>
м. Ужгород, Україна

Горзов Людмила Федорівна,
кандидат медичних наук, доцент, в.о. завідувача кафедри терапевтичної стоматології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-5299-3401>
м. Ужгород, Україна

Білищук Любов Миколаївна,
кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри дитячої стоматології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
liubov.bilyschuk@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-9406-9903>
м. Ужгород, Україна

Войтович Вікторія Іванівна,
старший викладач кафедри терапевтичної стоматології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
viktoria.vojtovich@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-3389-3090>
м. Ужгород, Україна

Мельник Леся Владиславівна,
асистент кафедри хірургічної стоматології, ЩЛХ та онкостоматології
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
dr.lesia.melnyk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>
м. Ужгород, Україна

Аналіз даних систематичних оглядів та мета-аналізів щодо успішності застосування непрямих композитних реставрацій у стоматологічній практиці

Вступ. Прогноз успішності терапевтичного лікування дефектів твердих тканин зубів залежить від впливу низки факторів, серед яких можна виокремити такі, що пов'язані із досвідом лікаря-стоматолога, специфікою клінічної ситуації, специфікою технології відновлення/реставрації та власне типом вибраної реставрації. **Мета дослідження** – проаналізувати показники успішності застосування непрямих композитних реставрацій за даними систематичних оглядів та досліджень мета-аналітичного характеру та порівняти їх з показниками успішності функціонування прямих композитних реставрацій та часткових керамічних реставрацій. **Матеріали та методи.** Дослідження було організоване у формі ретроспективного аналізу даних систематичних оглядів та наукових робіт мета-аналітичного характеру. Формування первинної когорти публікацій проводилося з кількості таких, що наявні у базі даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), в процесі пошуку з використанням відповідних Mesh-термінів. **Результати дослідження та їх обговорення.** У результаті проведеного опрацювання даних систематичних оглядів та мета-аналізів не вдалось верифікувати доказово підтверженої різниці щодо успішності функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій, що може бути аргументовано гетерогенністю дизайнів проаналізованих досліджень, відмінностями клінічних умов, у разі яких використовувались різні типи конструкцій, та критеріїв, які застосовувались для оцінки функціонального стану таких. **Висновки.** Лише окремі докази низького та середнього рівнів якості, отримані в ході опрацювання даних систематичних оглядів та мета-аналізів, свідчать про вищий рівень успішності функціонування непрямих композитних реставрацій порівняно із прямими за аналогічної тривалості експлуатації конструкцій. Статистично підтверженої різниці успішності функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій, що базується на доказах високого рівня якості, ідентифікувати не вдалось. У короткостроковій перспективі непрямі часткові кераміч-

ні реставрації характеризуються вищим рівнем успішності функціонування порівняно із непрямими композитними конструкціями в аналізі таких відносно аналогічного дизайну.

Ключові слова: непрямі композитні реставрації, прямі композитні реставрації, часткові керамічні реставрації, композитні вкладки, успішність, систематичний огляд, мета-аналіз.

Goncharuk-Khomyn Myroslav Yuriyovuch, PhD, Teaching assistant, Department of Public Health and Humanitarian Disciplines, Uzhhorod National University, Academic Editor of Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>, Uzhhorod, Ukraine

Horzov Liudmyla Fedorivna, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University, liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5299-3401>, Uzhhorod, Ukraine

Bilyschuk Liubov Mykolaivna, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Uzhhorod National University, liubov.bilyschuk@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9406-9903>, Uzhhorod, Ukraine

Voitovych Victoriia Ivanivna, Senior Lecturer, Department of Therapeutic Dentistry, Uzhhorod National University, viktoria.vojtovich@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3389-3090>, Uzhhorod, Ukraine

Melnyk Lesia Vladyslavivna, Teaching assistant, Department of Surgical Dentistry, Maxillofacial Surgery and Oncostomatology, Uzhhorod National University, dr.lesia.melnyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>, Uzhhorod, Ukraine

Analysis of systematic reviews and meta-analyzes data regarding success of using indirect composite restorations in dental practice

Introduction. The prognosis of the success regarding therapeutic treatment of hard dental tissue defects depends on a number of factors, including those related to the experience of the dentist, the specifics of the clinical situation, the specifics of the technology used for the defect filling/restoration and the type of restoration. **Objective** – to analyze the success rates of indirect composite restorations according to the systematic reviews and meta-analytical studies, and compare them with the success rates of direct composite restorations and partial ceramic restorations. **Methodology/Methods.** The research was organized in the form of retrospective analysis of data extracted from systematic reviews and meta-analytical studies. The primary cohort of publications was formed from the number of available reseraches within the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) after provided targeted search using the appropriate Mesh-terms. **Results and Discussion.** It was not possible to verify the evidence-based difference between the success rate of direct and indirect composite restorations after processing the data extracted from the systematic reviews and meta-analyzes, which can be argued by the heterogeneity of analyzed studies designs, differences within clinical conditions under which different types of restorations were used, and distinctions within the criteria, which were used to assess the functional status of the restorations. **Conclusions.** Only some evidences of low and medium quality obtained after processing the data extracted from systematic reviews and meta-analyzes, indicated a higher success rate of indirect composite restorations compare to such registered among direct ones during similar performance period. A statistically confirmed difference between the success rete of direct and indirect composite restorations based on the high quality evidences could not be identified. In the short term perspective indirect partial ceramic restorations characterized by a higher success rete compared to indirect composite restorations during the analysis of such with relatively similar design.

Key words: indirect composite restorations, direct composite restorations, partial ceramic restorations, composite inlays, success, systematic review, meta-analysis.

Вступ. Прогноз успішності терапевтичного лікування дефектів твердих тканин зубів залежить від впливу низки факторів, серед яких можна виокремити такі, що пов'язані із досвідом лікаря-стоматолога, специфікою клінічної ситуації, специфікою технології відновлення/реставрації та власне типом вибраної реставрації [1; 2; 3; 4; 5]. Серед останніх у стоматологічній практиці можливе використання прямих та непрямих типів реставрацій.

За доказовими даними низького рівня якості у відповідності до використовуваної системи оцінки за GRADE, наведеними у релевантному систематичному огляді та мета-аналізі від 2021 року, було резюмовано, що в короткостроковій перспективі 2,3–3 роки не вдалось встановити значущих відмінностей щодо рівня виживання зуба та змін якості реставрації порівняно з результатами відновлення ендодонтично-пролікованих зубів прямими композитними та непрямими реставраціями [1].

При цьому у консенсусному положенні IAAD від 2017 року, представленому у формі систематичного

огляду та мета-аналізу, уже було встановлено, що відмінності показників виживання непрямих реставрацій порівняно із прямими є статистично значущими у короткостроковій перспективі з 5-річним терміном моніторингу та у середньостроковій перспективі з 10-річним терміном моніторингу у відповідності до наявних доказів низького та середнього рівнів якості згідно з уже вищезгаданою шкалою GRADE [2].

Однак у обох вищенаведених систематичних оглядах основними видами непрямих реставрацій зубів були повноконтурні коронки, часткові керамічні реставрації, штифтові конструкції та ендокоронки. Водночас відзначається дефіцит даних різного рівня доказовості щодо стратифікації відмінностей показників клінічної успішності конкретно прямих та непрямих реставрацій, виконаних із композитних матеріалів, а також щодо різниці успішності функціонування непрямих композитних та керамічних часткових реставрацій протягом різних термінів спостереження [3; 4; 5; 6].

Мета – проаналізувати показники успішності застосування непрямих композитних реставрацій за даними

систематичних оглядів та досліджень мета-аналітичного характеру та порівняти їх з показниками успішності функціонування прямих композитних реставрацій та часткових керамічних реставрацій.

Методологія та методи дослідження. Дослідження було організоване у формі ретроспективного аналізу даних систематичних оглядів та наукових робіт мета-аналітичного характеру. Формування первинної когорти публікацій проводилося з кількості таких, що наявні у базі даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), в процесі пошуку з використанням відповідних Mesh-термінів. У сукупності первинно відібраних робіт проводився аналіз анотацій/резюме, після чого забезпечувалось формування цільової вибірки. Текст публікацій, включених до складу таргетної вибірки, підлягав деталізованому кількісному та якісному аналізу. Цільовими категоріями контент-аналізу виступали показники успішності функціонування прямих композитних реставрацій, непрямих композитних реставрацій, часткових керамічних реставрацій типу inlay, onlay, overlay, рівні відносного ризику розвитку ускладнень, види ускладнень, зареєстровані в процесі функціонування різних типів реставрацій, тривалість проведеного моніторингу, тривалість експлуатації.

Систематизація даних, їх структурування та категоризація з метою проведення подальшого комп'ютерного аналізу проводилась у табличному редакторі Microsoft Excel 2019 (Microsoft Office 2019, Microsoft).

Виклад основного матеріалу дослідження. Переваги застосування непрямих композитних реставрацій включають можливість досягнення високих естетичних результатів, наявність опції проведення необхідної корекції в ротовій порожнині, відносно дешева вартість конструкцій порівняно із частковими керамічними реставраціями, забезпечення надійного адгезивного зв'язку, мінімізацію ефекту надмірного стирання у разі взаємодії із зубами-антагоністами, можливість виготовлення непрямим або напівпрямим методами, легкість у поліруванні, забезпечення більш адекватного розподілу навантажень порівняно з прямими композитними реставраціями, можливість досягнення кращої оклюзійної адаптації та контролю щільності контактних пунктів [1; 2; 7; 8; 9].

У систематичному огляді E. Grivas та колег (2014) не вдалось верифікувати достатніх доказів того, що непрямі композитні реставрації типу inlay функціонують краще прямих композитних реставрацій [7]. У низці включених до огляду досліджень непрямі композитні реставрації хоч і демонстрували дещо вищі показники успішності клінічного функціонування, проте різниця таких порівняно із даними, що стосувалися прямих реставрацій, виявилася статистично незначущою [7]. Крім того, автори відзначили, що розподіл різних видів конструкцій у досліджуваних когортах проводився не у рандомізованому порядку, а за показами залежно від вихідного обсягу дефекту твердих тканин, що разом із впливом таких факторів, як різні періоди спостереження, різні протоколи виготовлення та відмінності дизайнів проаналізованих досліджень, потенційно могло впливати на отримані результати систематичного огляду. При цьому прогноз успішного клінічного

функціонування непрямих композитних реставрацій типу inlay був вищим за умов експлуатації конструкцій на премолярах, ніж на молярах [7].

Систематичний огляд A.M. da Veiga та колег (2016) також продемонстрував відсутність статистично значущої різниці між тривалістю успішного функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій протягом 5-річного періоду моніторингу [8]. Найчастіше клінічна неуспішність прямих композитних реставрацій була пов'язана із переломом конструкції, змінами анатомічної форми, погіршенням маргінальної адаптації та переломом зуба; клінічно неуспішні результати функціонування непрямих композитних реставрацій найчастіше були асоційовані із маргінальною дисколорацією, погіршенням маргінальної адаптації, переломами реставрацій та їх дебондингом [8].

Аналогічно і систематичний огляд F. Angeletaki та колег (2016) також не дозволив ідентифікувати статистично значущих відмінностей щодо ризику розвитку клінічно неуспішних результатів у порівнянні функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій по типу inlay через 5 (відносний ризик = 1,54; 95% ДІ: 0,42, 5,58; $p=0,52$, демонструючи дещо вищу успішність непрямих композитних реставрацій) та 11 років (відносний ризик = 0,95; 95% ДІ: 0,34, 2,63; $p=0,92$, демонструючи дещо вищу успішність прямих композитних реставрацій) спостереження [9]. Однак у 11-річній перспективі критерій маргінальної дисколорації характеризувався дещо вищими рівнями у когорті прямих композитних реставрацій типу inlay порівняно з непрямыми (відносний ризик = 0,41; 95% ДІ: 0,17, 0,96; $p=0,04$) [9]. Середні рівні виживання при цьому були дещо вищими у когорті прямих композитних реставрацій по типу inlay (89,9% проти 83,2% з урахуванням випадків корекції реставрацій, 91,2% проти 83,2% з урахуванням випадків повної втрати реставрацій) протягом 5 років моніторингу. Основними причинами неуспішності для прямих реставрацій були переважно переломи та когезивно-асоційовані порушення, а для непрямих – механічні зміщення і також когезивно-асоційовані порушення [9].

За даними систематичного огляду R. Abdul Azeem та колег (2018) відмінностей клінічного функціонування між прямими та непрямыми композитними реставраціями у період моніторингу від 1 до 6 років доказово встановити не вдалось [10]. При цьому непрямі композитні реставрації характеризувалися вищими показниками таких критеріїв оцінки: текстури поверхні, анатомічної форми, оклюзійної адаптації, збереженої цілісності зуба та нижчими рівнями постопераційної чутливості, кровоточивості під час зондування та маргінальної дисколорації [10]. Водночас у низці досліджень був відзначений вищий рівень інтеграції прямих композитних реставрацій до резидуальних тканин емалі та дентину [10]. Вища клінічна успішність непрямих композитних реставрацій була відзначена у випадках відновлення зубів із вираженим руйнуванням коронкової частини, хоча рівень неуспішності як прямих, так і непрямих композитних реставрацій був вищим у разі відновлення таких дефектів молярів порівняно із результатами відновлення премолярів. Автори систематичного огляду

через виражену гетерогенність проаналізованих досліджень не змогли провести відповідного мета-аналізу даних, а з 13 виключених досліджень 7 були асоційовані із високим ризиком наявності похибок, 5 – із середнім ризиком та 1 – із низьким ризиком [10].

У систематичному огляді та супровідному мета-аналізі J. Fan та колег від 2021 року кумулятивний рівень виживання та успішності для непрямих композитних реставрацій типу inlay, onlay та overlay становив відповідно 91% та 84% через 5 років спостереження [11]. Основними причинами, пов'язаними із неуспішністю непрямих композитних реставрацій, були вторинний карієс та ендодонтичні ускладнення, тоді як факторами, які сприяли зростанню ризику неуспішності, були необхідність відновлення одразу декількох поверхонь зубів та девітальний стан реставрованих одиниць зубного ряду [11].

Зважаючи на те, що до систематичного огляду F. Samraio та колег (2019) було включено лише одне дослідження, в якому наводився аналіз непрямих композитних реставрацій типу inlay, onlay та overlay, рівень успішного клінічного функціонування котрих сягав 96% через 5 років моніторингу, дослідникам не вдалось провести мета-аналіз щодо того, який з методів виготовлення таких конструкцій є найкращим з точки зору їх клінічного прогнозу. Хоча, за даними ж цього систематичного огляду, різні методи виготовлення часткових керамічних реставрацій типу inlay, onlay та overlay характеризувалися аналогічними показниками успішного прогнозу їх клінічного функціонування у 5-річній перспективі.

Згідно з даними систематичного огляду H.F. Chabouis та колег (2013), 3-річний рівень успішності для непрямих композитних реставрацій типу inlay сягав 94,22%, тоді як для керамічних реставрацій типу inlay – 97,1% [12]. При цьому співвідношення ризиків неуспішного функціонування у 3-річній перспективі становило 2 (0,38; 10,55), демонструючи перевагу застосування керамічних реставрацій, хоча різниця між ними і композитними була статистично непідтвердженою [12]. У 5-річній та 10-річній перспективі співвідношення ризиків неуспішного клінічного функціонування у контрольованому рандомізованому дослідженні, включеному до систематичного огляду, становило 0,75 та 0,71 відповідно, демонструючи вищу клінічну успішність непрямих композитних реставрацій порівняно із частковими керамічними [12]. Очевидно, що такий результат може бути пов'язаний із розвитком феномену втоми керамічного матеріалу, оскільки більшість проявів неуспішності часткових керамічних реставрацій характеризувалась реєстрацією перелому таких через 3 роки експлуатації.

Арифметично обрахований середній рівень успішності непрямих композитних реставрацій, за даними систематичного огляду F. Mangani та колег (2015), становив 91,1% у разі середнього терміну моніторингу у 2,6 року і був дещо меншим за аналогічний показник, обрахований для часткових керамічних реставрацій (94,9% за середнього терміну спостереження у 5,9 року) [13]. При цьому відзначалась також специфічна тенденція до зростання рівня успішності функціонування

непрямих композитних реставрацій за даними систематичного огляду від 2015 року порівняно з аналогічно проведеним дослідженням у 2004 році (91,1% проти 86% у порівнянні арифметичних середніх та 92,8% проти 92,7% у порівнянні зважених середніх), тоді як аналогічна тенденція також була відзначена і щодо непрямих керамічних реставрацій, однак з меншим рівнем вираженості зареєстрованих змін [13]. Також порожнини, що характеризувалися необхідністю відновлення однієї чи двох поверхонь, характеризувалися вищими рівнями маргінальної адаптації, інтеграції реставрації зі структурами зуба та нижчими значеннями маргінальної дисколорації порівняно із порожнинами, що потребували відновлення більше ніж двох поверхонь, незалежно від матеріалу, з якого була виготовлена непряма композитна реставрація [13].

У разі порівняння результатів функціонування непрямих композитних реставрацій типу onlay з такими, що виготовлені із гібридних або керамічних матеріалів, вони продемонстрували статистично нижчі показники успішності (90% проти 99% та 98%) за тривалості моніторингу у 24 Mangani 180 місяців у систематичному огляді N. Bustamante-Hernandez та колег (2020) [14]. Крім того, показники успішності непрямих композитних реставрацій типу onlay характеризувалися наявністю статистично підтвердженої залежності зворотного характеру від тривалості проведеного моніторингу [14].

На думку авторів релевантного систематичного огляду, актуальним на сьогодні є проведення таких контрольованих рандомізованих досліджень, які первинно будуть орієнтовані на порівняння результатів відновлення різними типами реставрацій за строгого контролю залишкового обсягу твердих тканин у проєкції коронки зуба та вихідних характеристик клінічної ситуації [1].

Таким чином, у результаті проведеного опрацювання даних систематичних оглядів та мета-аналізів не вдалось верифікувати доказово підтвердженої різниці щодо успішності функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій, що може бути аргументоване гетерогенністю дизайнів проаналізованих досліджень, відмінностями клінічних умов, за яких використовувались різні типи конструкцій, та критеріїв, які застосовувались для оцінки функціонального стану таких. Лише частина наукових робіт, включених до складу систематичних оглядів та мета-аналізів, характеризувалась низьким рівнем ризику наявності похибок, що потенційно могли бути допущені на різних етапах виконання дослідження; при цьому окремі докази низького та середнього рівнів якості свідчать про вищий рівень успішності функціонування непрямих композитних реставрацій порівняно із прямими за аналогічної тривалості моніторингу. У короткостроковій перспективі непрямі часткові керамічні реставрації характеризуються вищим рівнем успішності функціонування порівняно із непрямими композитними конструкціями у разі аналізу таких відносно аналогічного дизайну. Проте відмінності щодо успішності функціонування непрямих композитних та непрямих керамічних вкладок типу inlay у 5–10-річній перспективі повинні бути

уточнені, зважаючи на специфіку їх експлуатації та взаємодії з оточуючими резидуальними тканинами емалі та дентину.

Висновки з дослідження. Лише окремі докази низького та середнього рівнів якості, отримані в ході опрацювання даних систематичних оглядів та мета-аналізів, свідчать про вищий рівень успішності функціонування непрямих композитних реставрацій порівняно із прямими за аналогічної тривалості експлуатації конструкцій.

Статистично підтвердженої різниці успішності функціонування прямих та непрямих композитних реставрацій, що базується на доказах високого рівня якості, ідентифікувати не вдалось. У короткостроковій перспективі непрямі часткові керамічні реставрації характеризуються вищим рівнем успішності функціонування порівняно із непрямыми композитними конструкціями у разі аналізу таких відносно аналогічного дизайну.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Гончарук-Хомин М.Ю. – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, збір матеріалу дослідження, курація даних, підготовка тексту статті, написання та редагування статті;

Горзов Л.Ф. – аналіз та перевірка вихідних даних, формальний аналіз;

Білишук Л.М. – формальний аналіз, методологія, редагування статті;

Войтович В.І. – методологія, збір матеріалу дослідження, редагування статті;

Колбаско Л.В. – формальний аналіз, перевірка вихідних даних.

ЛІТЕРАТУРА

- de Kuijper M.C., Cune M.S., Özcan M., Gresnigt M.M. Clinical performance of direct composite resin versus indirect restorations on endodontically treated posterior teeth: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2021 Dec 31; S0022-3913(21)00634-X. DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.11.009.
- Shu X., Mai Q.Q., Blatz M., Price R., Wang X.D., Zhao K. Direct and Indirect Restorations for Endodontically Treated Teeth: A Systematic Review and Meta-analysis, IAAD 2017 Consensus Conference Paper. *J Adhes Dent.* 2018 May 1; 20(3): 183–194. DOI: 10.3290/j.jad.a40762.
- Demarco F.F., Collares K., Correa M.B., Cenci M.S., Moraes R.R., Opdam N.J. Should my composite restorations last forever? Why are they failing? *Braz Oral Res.* 2017 Aug 28; 31(suppl 1): e56. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0056.
- Demarco F.F., Corrêa M.B., Cenci M.S., Moraes R.R., Opdam N.J. Longevity of posterior composite restorations: not only a matter of materials. *Dent Mater.* 2012 Jan 1; 28(1): 87–101. DOI: 10.1016/j.dental.2011.09.003.
- Ástvaldsdóttir Á., Dagerhamn J., van Dijken J.W., Naimi-Akbar A., Sandborgh-Englund G., Tranæus S., et al. Longevity of posterior resin composite restorations in adults – A systematic review. *J Dent.* 2015 Aug 1; 43(8): 934–954. DOI: 10.1016/j.jdent.2015.05.001.
- D’Arcangelo C., Vanini L., Casinelli M., Frascaria M., De Angelis F., Vadini M., et al. Adhesive cementation of indirect composite inlays and onlays: A literature review. *Compend Contin Educ Dent.* 2015 Sep 1; 36(8): 570–577.
- Grivas E., Roudsari R.V., Satterthwaite J.D. Composite inlays: a systematic review. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2014 Sep 1; 22(3): 117–124.
- da Veiga A.M., Cunha A.C., Ferreira D.M., da Silva Fidalgo T.K., Chianca T.K., et al. Longevity of direct and indirect resin composite restorations in permanent posterior teeth: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016 Nov 1; 54: 1–12. DOI: 10.1016/j.jdent.2016.08.003.
- Angeletaki F., Gkogkos A., Papazoglou E., Kloukos D. Direct versus indirect inlay/onlay composite restorations in posterior teeth. A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016 Oct 1; 53: 12–21. DOI: 10.1016/j.jdent.2016.07.011.
- Azeem R.A., Sureshababu N.M. Clinical performance of direct versus indirect composite restorations in posterior teeth: A systematic review. *J Conserv Dent.* 2018 Jan; 21(1): 2–9. DOI: 10.4103/JCD.JCD_213_16.
- Fan J., Xu Y., Si L., Li X., Fu B., Hannig M. Long-term clinical performance of composite resin or ceramic inlays, onlays, and overlays: a systematic review and meta-analysis. *Oper Dent.* 2021 Jan; 46(1): 25–44. DOI: 10.2341/19-107-LIT.
- Sampaio F.B., Özcan M., Gimenez T.C., Moreira M.S., Tedesco T.K., Morimoto S. Effects of manufacturing methods on the survival rate of ceramic and indirect composite restorations: A systematic review and meta-analysis. *J Esthet Restor Dent.* 2019 Nov; 31(6): 561–571. DOI: 10.1111/jerd.12555.
- Mangani F., Marini S., Barabanti N., Preti A., Cerutti A. The success of indirect restorations in posterior teeth: a systematic review of the literature. *Minerva Stomatol.* 2015. Oct 1; 64(5): 231–240.
- Bustamante-Hernández N., Montiel-Company J.M., Bellot-Arcís C., Mañes-Ferrer J.F., Solá-Ruiz M.F., Agustín-Panadero R., et al. Clinical behavior of ceramic, hybrid and composite onlays. A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct; 17(20): 7582. DOI: 10.3390/ijerph17207582.

Рошук Олександра Ігорівна,

кандидат медичних наук, доцент закладу вищої освіти
кафедри ортопедичної стоматології, Буковинський державний медичний університет
roshchuk@bsmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-1877-1546>
м. Чернівці, Україна

Гавалешко Василь Петрович,

кандидат медичних наук, асистент кафедри ортопедичної стоматології,
Буковинський державний медичний університет
gavaleshko67@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-0784-3281>
м. Чернівці, Україна

Хухліна Оксана Святославівна,

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
oksanakhukhlina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>
м. Чернівці, Україна

Особливості синдрому взаємообтяження за коморбідності пептичної виразки шлунка, ДПК та захворювань тканин пародонту у осіб із незнімними зубними протезами

Коморбідний перебіг пептичної виразки шлунка, дванадцятипалої кишки та захворювань тканин пародонту свідчить про спільні патогенетичні механізми їх розвитку та прогресування. Однак дослідники не завжди враховують наявність зубних протезів, у тому числі незнімних, виготовлених з різних матеріалів, на перебіг цих захворювань. Мета статті – дослідити особливості клінічного перебігу захворювань пародонту у хворих на пептичну виразку за наявності зубного протезування та без нього. Для вирішення поставленої мети та завдань проведено дослідження стану тканин пародонту у 177 хворих на пептичну виразку, яких було поділено на 4 групи залежно від наявності зубних протезів та їх конструкційного матеріалу: 1 групу становили 43 особи без зубних протезів, 2 групу становили 65 осіб, які мали незнімні металеві зубні протези: штамповано-паяні та суцільнолиті конструкції, 3 групу – 42 пацієнти із незнімними металокерамічними зубними протезами та 4 групу – 27 осіб із незнімними керамічними зубними протезами. Групу контролю становили 20 практично здорових осіб відповідного віку. Статистичну обробку матеріалу проводили із використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Встановлено, що поширеність захворювання пародонту у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки без зубного протезування та за наявності незнімних протезів відрізнялася на 13,8% ($p < 0,05$). Серед груп пацієнтів із незнімними зубними протезами найвищі показники поширеності хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступенів тяжкості виявлено в групі пацієнтів із незнімними металевими зубними протезами (у 60,0% та 29,2% осіб відповідно), що в 1,6 раза та 2,6 раза відповідно було вищим за показники у хворих із незнімними керамічними протезами ($p < 0,05$). Наявність металовмісних зубних протезів у ротовій порожнині також несприятливо впливала на перебіг пептичної виразки шлунка та ДПК, оскільки сприяла розвитку виразкових дефектів більшого розміру, ніж у групі без зубних протезів ($p < 0,05$).

Ключові слова: пародонтит, гінгівіт, пептична виразка шлунка та ДПК, незнімні металеві зубні протези, керамічні зубні протези.

Roshchuk Oleksandra Ihorivna, Candidate of Medicine, Associate Professor of Institution of Higher Education at the Department of Prosthetic Dentistry, Bukovinian State Medical University, roshchuk@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-1877-1546>, Chernivtsi, Ukraine

Havaleshko Vasyl Petrovych, Candidate of Medicine, Assistant at the Department of Prosthetic Dentistry, Bukovinian State Medical University, gavaleshko67@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0784-3281>, Chernivtsi, Ukraine

Khukhlina Oksana Sviatoslavivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, oksanakhukhlina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>, Chernivtsi, Ukraine

Peculiarities of the burdening syndrome due to the comorbidity of peptic ulcer of the stomach, duodenum and periodontal disease in people with fixed dentures

The comorbid course of peptic ulcer of the stomach, duodenum and periodontal disease indicates common pathogenetic mechanisms of their development and progression. However, researchers do not always take into consideration the influence of dentures, including fixed ones, made of different materials on the course of these diseases. The aim of the study was to investigate the features of the clinical course

of periodontal disease in patients with peptic ulcer in the presence of dental prosthetics and without it. To solve the goal and objectives, a study of periodontal tissue in 177 patients with peptic ulcer was performed. Patients were divided into 4 groups depending on the presence of dentures and their structural material: 1st group consisted of 43 people without dentures, 2nd group consisted of 65 people, who had fixed metal dentures: stamped and solid structures, 3rd group – 42 patients with fixed metal-ceramic dentures, and 4th group – 27 people with fixed ceramic dentures. The control group consisted of 20 healthy individuals of the appropriate age. Statistical processing of the material was performed using modern methods of variation statistics.

It was found that the prevalence of periodontal disease in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum without dentures and in the presence of fixed dentures differed by 13.8 % ($p < 0.05$). Among the groups of patients with fixed dentures, the highest prevalence of chronic generalized periodontitis of I and II stages of severity was found in the group of patients with fixed metal dentures (60.0% and 29.2%, respectively), which was higher in patients with fixed ceramic dentures in 1.6 times and 2.6 times, respectively ($p < 0.05$). The presence of metal-containing dentures in the oral cavity also adversely affected the course of peptic ulcer of the stomach and duodenum, as it contributed to the development of larger ulcerative defects than in the group without dentures ($p < 0.05$).

Key words: periodontitis, gingivitis, peptic ulcer of the stomach and duodenum, fixed metal dentures, ceramic dentures.

Вступ. Значна кількість випадків коморбідного перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) із захворюваннями тканин пародонту (ЗТП) вказує на цілу низку спільних патогенетичних механізмів їх розвитку та прогресування [1; 2; 3]. Особливе місце серед варіантів коморбідності посідає поєднання пептичної виразки (ПВ) шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК) та ЗТП [4; 5; 6; 7]. Наслідком такої коморбідності є підвищена втрата зубів та потреба у протезуванні дефектів зубного ряду [8]. Ортопедичне лікування пацієнтів із ЗТП вимагає ретельного періоду підготовки до протезування: санації вогнищ інфекції у ротовій порожнині, корекція стоматологічного та пародонтального статусу [9]. Однак під час встановлення зубних протезів, згідно з даними літератури, не завжди враховується можливий несприятливий вплив металовмісних протезів на параметри стоматологічного та пародонтального статусу [10; 11; 12], а також на перебіг коморбідної соматичної патології ШКТ, і це питання залишається дещо поза увагою практикуючих стоматологів та науковців.

Мета – дослідити особливості клінічного перебігу запальних та запально-дистрофічних захворювань пародонту у хворих на ПВ шлунка та ДПК без зубних протезів та запротезованих незнімними металевими (НМЗП), металокерамічними (НМКЗП) та керамічними зубними протезами (НКЗП).

Методологія та методи дослідження. Обстежено 177 хворих на ПВ шлунка та ДПК у фазі загострення різного ступеня тяжкості, у тому числі: 134 пацієнти мали дефекти твердих тканин зубів та дефекти зубного ряду і були запротезовані незнімними зубними протезами та 43 особи – без зубних протезів. Усі хворі були пацієнтами стаціонару гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», які були обстежені згідно з наявними протоколами ведення хворих на ПВ шлунка та ДПК (езофагогастроуденоскопія, рН-імпедансометрія стравоходу, шлунка та ДПК, визначення контамінації Н.рулорі за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР)). У 100% хворих із ПВ методом ПЛР було встановлено контамінацію Н. рулорі.

Стоматологічне обстеження пацієнтів проводилося під час їх перебування у стаціонарі. Хворих було поділено на 4 групи залежно від наявності зубних протезів та конструкційного матеріалу, з яких вони були зроблені: 1 групу становили 43 особи без зубних протезів, 2 групу становили 65 осіб, які мали НМЗП: штамповано-паяні та суцільнолітні конструкції, 3 групу – 42 пацієнти із НМКЗП та 4 групу – 27 осіб із НКЗП. Серед

обстежених було 56 жінок та 121 чоловік віком від 35 до 55 років (середній вік – $44,7 \pm 1,15$ року). Групу контролю становили 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку.

Критеріями включення пацієнтів були: особи обох статей із підтвердженим діагнозом ПВ шлунка та ДПК, термін користування незнімними зубними протезами – не менше року до початку дослідження.

Досліджували пародонтальний статус пацієнтів шляхом визначення поширеності (у %) та структури ЗТП. Встановлення діагнозу ЗТП здійснювали за класифікацією М.Ф. Данилевського (1994). Глибину пародонтальних кишень (ПК) вимірювали градуйованим зондом із затупленим кінцем з 4 сторін по осі зуба. Ступінь патологічної рухомості зубів визначали пінцетом за О.І. Євдокимовим. Ступінь і характер резорбції альвеолярного відростка оцінювали за даними рентгенологічного дослідження – ортопантомографії.

Усі дослідження проводилися після того, як пацієнти підписали інформовану згоду на дозвіл брати участь у дослідженнях відповідно до основних положень ІСН GCP (1996), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (04.04.1997), «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Статистична обробка матеріалу проводилась із використанням сучасних методів варіаційної статистики. Вірогідність різниці середньої арифметичної (М) та її похибки (m) між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Т-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмних пакетів Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Виклад основного матеріалу дослідження. Встановлено, що ЗТП є найбільш частою патологією органів та тканин ротової порожнини у пацієнтів з ПВ шлунка та ДПК. Вони були виявлені в усіх пацієнтів з ПВ за наявності зубних протезів (2–4 групи), що переви-

щило поширеність ЗТП у контрольній групі у 1,8 раза ($p < 0,05$). Також було встановлено високу поширеність ЗТП у хворих на ПВ шлунка та ДПК без зубних протезів – 86,2%, відмінність із показником групи ПЗО становила 1,6 раза ($p < 0,05$). Найменша поширеність ЗТП встановлена в групі ПЗО, однак рівень поширеності, згідно з оцінкою ВООЗ, є високим – 55,0%.

У загальній структурі ЗТП у пацієнтів з ПВ шлунка та ДПК переважали хронічний генералізований пародонтит (ХГП) початкового (19,6%) та ХГП легкого

ступеня тяжкості (41,4%), рідше виявлено хронічний катаральний гінгівіт та ХГП середнього ступеня тяжкості (обидві нозології по 17,4%), однак відсоткове співвідношення значно відрізнялося у групах порівняння (табл. 1). Загалом, ХГП був діагностований у 140 пацієнтів із ПВ (78,4%), що у 7,8 раза перевищувало дані групи контролю ($p < 0,05$), де у структурі ЗТП переважала частка пацієнтів з хронічним катаральним гінгівітом та локалізованим пародонтитом, а діагноз ХГП встановили лише у двох осіб.

Таблиця 1

Структура запальних захворювань пародонту у хворих на виразкову хворобу шлунка та ДПК залежно від груп протезування та ПЗО

Показники	ПЗО, n=20	Групи обстежених хворих				Усього, n=197
		Група 1, n=43	Група 2, n=65	Група 3, n=42	Група 4, n=27	
Гострий катаральний гінгівіт, % (n)	5,0 (1)	–	–	–	–	0,5 (1)
Хронічний катаральний гінгівіт, % (n)	40,0 (8)	35,0 (15)	4,6 (3) */**	16,6 (7) */**	22,2 (6) */***/#	19,9 (39)
Хронічний генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості, % (n)	10,0 (2)	25,6 (11)	6,2 (4) */**	28,6 (12) */***/**	29,6 (8) */***/***/#	18,9 (37)
Хронічний генералізований пародонтит I ступеня тяжкості, % (n)	–	18,6 (8) *	60,0 (39) */**	40,5 (17) */***/	37,1 (10) */***/***/#	37,7 (74)
Хронічний генералізований пародонтит II ступеня тяжкості, % (n)	–	7,0 (3)*	29,2 (19) */**	14,3 (6) */***/**	11,1 (3) */***/**	15,8 (31)
Усього, % (n)	55,0 (11)	86,2 (37) *	100 (65) */**	100 (42) */**	100 (27) */**	92,8 (182)

Примітка:

* – відмінності вірогідні порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$);

*** – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$);

– відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих 3-ї групи ($p < 0,05$).

Хронічний катаральний гінгівіт діагностували рідше у групах запротезованих пацієнтів порівняно з групою ПЗО та 1-ю групою без зубних протезів: у 8,7 раза і 7,6 раза ($p < 0,05$) відповідно у 2-й групі порівняння; у 2,4 раза і 2,1 раза ($p < 0,05$) – у 3-й групі; у 1,8 раза і 1,6 раза ($p < 0,05$) – у 4-й групі порівняння.

ХГП початкового ступеня траплявся значно частіше у пацієнтів з ВХ шлунка та ДПК, порівняно із контрольною групою, у 2,6 раза у 1-й групі ($p < 0,05$), у 2,9 раза у 3-й групі ($p < 0,05$), у 3,0 раза у 4-й групі ($p < 0,05$). Хоча у відсотках кількість пацієнтів 2-ї групи із ХГП початкового ступеня була меншою від даних групи ПЗО у 1,6 раза ($p < 0,05$), однак абсолютне число пацієнтів – удвічі більше.

Найбільша кількість пацієнтів із ХГП I ступеня тяжкості встановлена у 2-й групі обстежених, що перевищило значення у 1-й групі у 3,2 раза ($p < 0,05$), у 3-й групі – у 1,5 раза ($p < 0,05$) та у 4-й групі – у 1,6 раза ($p < 0,05$). Подібна тенденція прослідковується і з ХГП II ступеня тяжкості, найбільша поширеність якого також встановлена у групі з НМП, що вірогідно перевищує дані 1-ї групи на 76,0% ($p < 0,05$), 3-ї групи – на 51,0% ($p < 0,05$) та на 62,0% ($p < 0,05$) більше порівняно з 4-ю групою.

Локалізований пародонтит виявлено у 29 (74,2%) пацієнтів із хронічним катаральним гінгівітом. Локалізований пародонтит початкового I ступеня тяжкості був встановлений у шести пацієнтів (30,0%) із групи контролю, у п'яти осіб (11,7%) 1-ї групи, лише одного пацієнта (1,5%) 2-ї групи, у трьох осіб (7,1%) 3-ї групи та чотирьох осіб (14,8%) 4-ї групи.

Локалізований пародонтит II ступеня тяжкості діагностовано тільки у пацієнтів із ПВ шлунка та ДПК: у двох осіб 1-ї, 2-ї та 4-ї груп (4,7%, 3,1% та 7,4% відповідно) та у чотирьох пацієнтів (9,5%) 3-ї групи.

У разі збору анамнезу захворювання більшість пацієнтів пов'язували розвиток клінічних проявів ЗТП із захворюванням ШКТ, а їх початок відзначали приблизно на 5–7 день від початку загострення ПВ чи її рецидивування.

Аналіз даних ендоскопічного дослідження слизової оболонки шлунка та ДПК у обстежених пацієнтів виявив типові зміни, притаманні ПВ у фазі загострення (табл. 2).

Водночас аналіз отриманих даних залежно від матеріалу зубних протезів показав, що у хворих 2-ї групи спостереження встановлено максимальний розмір

Показники ендоскопічного дослідження слизової оболонки шлунка та ДПК у обстежених хворих залежно від виду зубного протезування

Показники	Групи обстежених хворих			
	Група 1, n=43	Група 2, n=65	Група 3, n=42	Група 4, n=27
ПВ шлунку				
Розмір виразки, см	0,7±0,03	1,2±0,03*	0,9±0,01 */**	0,8±0,04**
Площа катарально-ерозивних змін СО, %	17,0±1,09	35,0±1,15*	26,0±1,52 */**	20,0±1,17 **/***
ПВ ДПК				
Розмір виразки, см	0,4±0,02	0,7±0,01*	0,5±0,01 */**	0,6±0,03 */**/***
Площа катарально-ерозивних змін СО, %	18,0±1,13	32,0±2,23*	23,0±1,37 */**	19,0±1,29 **/***
ПВ шлунка та ДПК				
Розмір виразки, см	0,6±0,01	1,1±0,02*	0,8±0,01 */**	0,7±0,04 **
Площа катарально-ерозивних змін СО, %	24,0±1,04	47,0±2,65 *	36,0±1,38 */**	31,0±2,33 */**

Примітка:

* – відмінності вірогідні порівняно з показником у 1-й групі порівняння ($p < 0,05$);

** – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$);

*** – відмінності вірогідні порівняно з показником у хворих 3-ї групи ($p < 0,05$).

виразок шлунка та ДПК, який перевищує такий у хворих без зубних протезів у 1,4 раза ($p < 0,05$), а також максимальний розмір виразок ДПК, який був більшим від показника у 1-й групі у 1,8 раза ($p < 0,05$).

У разі поєднаної локалізації виразок шлунка та ДПК також спостерігалися більші розміри виразок у хворих 2-ї групи у 1,5 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ПВ без протезування. У хворих 3-ї групи було встановлено вірогідну різницю між розмірами виразкового дефекту шлунка у 1,3 раза ($p < 0,05$), ДПК – у 1,2 раза ($p < 0,05$), у поєднаній локалізації виразок – у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з 1-ю групою. У пацієнтів 4-ї групи вірогідної різниці з 1-ю групою за величиною виразок шлунка та виразок поєднаної локалізації не виявлено ($p > 0,05$), однак розмір виразок ДПК був більшим від показника у 1-й групі у 1,5 раза ($p < 0,05$). Співпадають також із наведеними вище даними результати дослідження площі катарально-ерозивних змін СО шлунка та ДПК, які були максимальними під час ендоскопічного дослідження хворих 2-ї групи спостереження і перевищували показник у 1-й групі порівняння у межах 1,8–2,1 раза ($p < 0,05$). У пацієнтів 3-ї групи було встановлено вірогідну різницю з 1-ю групою у межах 1,3–1,5 раза ($p < 0,05$), різниця змін СО шлунка та ДПК у хворих 4-ї групи із 1-ю була мінімальною – до 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 5).

Отримані факти доводять наше припущення про те, що наявність НМЗП у ротовій порожнині несприятливо

впливає на перебіг ПВ, зокрема, вони сприяють розвитку виразкових дефектів більшого розміру, ніж у групі без зубних протезів, розвитку більшої площі ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та ДПК, а отже, вимагають більш тривалого лікування для загоєння та подальшого спостереження з метою контролю за перебігом захворювання та високої ймовірності рецидивування.

Висновки з дослідження. 1. Запальні та запально-дистрофічні захворювання пародонту у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки визначаються у 86,2% пацієнтів, що не користувалися зубними протезами та у 100% випадків за наявності незнімних зубних протезів.

2. Найбільша кількість випадків хронічного генералізованого пародонтиту I та II ступеня тяжкості виявлена в групі хворих на пептичну виразку з металевими (у 60,0% та 29,2 % осіб) та металокерамічними зубними протезами (40,5% та 14,3 % відповідно) проти показника у пацієнтів з керамічними протезами (37,1% та 11,1 %) ($p < 0,05$).

3. Наявність металевих включень у ротовій порожнині несприятливо впливає на перебіг пептичної виразки шлунка та ДПК, оскільки сприяє розвитку виразкових дефектів більшого розміру, ніж у групі без зубних протезів ($p < 0,05$), формування більшої площі ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка та ДПК ($p < 0,05$).

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

О.І. Рошук – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

В.П. Гавалешко – збір матеріалу дослідження, статистична обробка матеріалу; О.С. Хухліна – консультація з питань гастроентерології, збір матеріалу дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nemesh O., Honta Z., Slaba O., Shylyvskiy I. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021; 5: 1262–1267. DOI: 10.36740/WLek202105140.
2. Shevchuk M.M. Osoblyvosti nadання parodontolohichnoi dopomohy khvorym iz zahalnosomatychnoiu patolohiieiu: dysertatsiia. Lviv; 2022. 236 p. [in Ukrainian].
3. Al-Zahrani M.S., Alhassani A.A., Zawawi Kh.H. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *The Saudi Dental Journal*. 2021; 33(8): 835–841. DOI: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017.
4. Burda Kh. Indeksna otsinka stanu tkanyn parodontu u khvorykh iz uskladnenoiu vyrazkovoioi khvoroboiu dvanadtsiatypaloi kysky. *Visnyk stomatolohii*. 2022; 118(1): 2–7. DOI 10.35220/2078-8916-2022-43-1.1 [in Ukrainian].
5. Byun S.H., Min C., Hong S.J., Choi H.G., Koh D.H. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(12): 4387. DOI: 10.3390/ijerph17124387.
6. Oh H., Lee D.H., Giovannucci E.L. Keum NaNa Gastric and duodenal ulcers, periodontal disease, and risk of bladder cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Cancer Causes Control*. 2020; 31(4): 383–391. DOI: 10.1007/s10552-020-01274-4.
7. Yu H.C., Chen T.P., Wei C.Y., Chang Y.C. Association between peptic ulcer disease and periodontitis: a nationwide population-based case-control study in Taiwan. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15: 912. DOI: 10.3390/ijerph15050912.
8. Farina R., Simonelli A., Baraldi A., Pramstraller M., Minenna L., Toselli L., et al. Tooth loss in complying and non-complying periodontitis patients with different periodontal risk levels during supportive periodontal care. *Clin Oral Invest*. 2021; 25: 5897–5906. DOI: 10.1007/s00784-021-03895-8.
9. Avetisyan A., Markaryan M., Rokaya D., Tovani-Palone M.R., Zafar M.S., Khurshid Z., et al. Characteristics of Periodontal Tissues in Prosthetic Treatment with Fixed Dental Prosthesis. *Molecules*. 2021; 26(5): 1331. DOI: 10.3390/molecules26051331.
10. Zhang Y., Kang N., Xue F., Qiao J., Duan J., Chen F., et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021; 21: 266. DOI: 10.1186/s12903-021-01600-5.
11. Zelic K., Vukicevic A., Jovicic G., Filipovic N., Milovanovic P., Djuric M., et al. PR183: Identifying high stress accumulation points in patients with periodontitis after prosthetic rehabilitation with metal-ceramic bridges – a Finite Element Analysis. *J of Clin Periodont*. 2018; 45(S19): 181. DOI: 10.1111/jcpe.184_12915.
12. Kitagawa M., Murakami S., Akashi Y., Oka H., Shintani T., Ogawa I., et al. Current status of dental metal allergy in Japan. *J Prosthodont Res*. 2019; 63(3): 309–312. DOI: 10.1016/j.jpor.2019.01.003.

Білецька Ганна Андріївна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри криміналістики,
Національний юридичний
університет імені Ярослава Мудрого
ganna_bel@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-1068-1375>
м. Харків, Україна

Визначення дистанції та обставин пострілу у сучасних умовах

Стаття присвячена вивченню можливості за допомогою дослідження наявності, розташування і форми слідів додаткових факторів пострілу, з'ясуванню дистанції та обставин цієї пригоди. Нині на тлі військової агресії та злочинів проти життя і здоров'я людей, як воєнних, так і цивільних, ці дані вкрай необхідні задля збору доказів підступних дій ворога на території суверенної України.

Під час роботи було проведено аналіз спеціальної літератури про методи дослідження вогнепальних поранень та визначення дистанцій пострілу задля встановлення обставин події на місці пригоди та у разі проведення судово-медичної експертизи. Це праці О.І. Герасименка (1997), В.І. Кононенка (2003), О.В. Филипчука (2010), А.А. Бабаніна, В.Д. Мішалова, О.В. Біловицького, О.Ю. Скребкової (2012), А.Х. Завальнюка (2016) та інших. Під терміном «додаткові фактори пострілу», або «фактори пострілу супутні», розуміють усе те, що вилітає з каналу ствола вогнепальної зброї під час пострілу, крім кулі. Авторкою наведені ознаки вогнепальних пошкоджень з різних дистанцій пострілу: впритул (щільний та нещільний), близької та неблизької відстані. Надані характеристики поранення у разі пострілу через перешкоду, що визначаються наявністю навколо вхідної рани і в її глибині відкладень сторонніх часток (фрагментів перешкоди) та ознаками деформації вогнепального снаряда, довгастою формою вхідної рани або множинного (уламково-кульовий) характеру поранення з радіальним напрямком ранових каналів, а також дуже великим обсягом ушкоджень за рахунок вторинних снарядів. Проаналізовані пошкодження на різних матеріалах одягу у разі пострілів впритул, з близької та неблизької відстаней. Розглянуто особливості відкладення кіптяви за феномену Виноградова.

Таким чином, слід зазначити, що додаткові фактори пострілу визначають його дистанцію, а наявність, розташування і форма їх слідів на одязі та тілі допомагає з'ясувати обставини події. Обізнаність у цих питаннях полегшує проводити огляд місця події та дає можливість точніше ставити питання до судово-медичної експертизи в разі дослідження вогнепальних пошкоджень.

Ключові слова: вогнепальна травма, додаткові фактори пострілу, судово-медична експертиза.

Biletska Hanna Andriivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Forensic Science of Yaroslav Mudryi National Law University, ganna_bel@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-1068-1375>, Kharkiv, Ukraine

Determining the distance and circumstances of the shot in modern conditions

The article is devoted to the study of the possibility, through the study of the presence, location and shape of traces of additional factors of the shot, to find out the distance and circumstances of the incident. Today, against the backdrop of military aggression and crimes against the life and health of people, both military and civilian, these data are essential to collect evidence of the insidious actions of the enemy on the territory of sovereign Ukraine.

In the course of the work, an analysis of the special literature on the methods of studying gunshot wounds and determining the distances of a shot was carried out to establish the circumstances of the incident at the scene of the incident and during the forensic medical examination. These are the works of A.I. Gerasimenko (1997), V.I. Kononenko (2003), A.V. Filipchuk (2010), A.A. Babanin, V.D. Mishalov, A.V. Belovitsky, A.Yu Skrebkova (2012), A.Kh. Zavalnyuk (2016) and others. The term "additional shot factors" or "shot related factors" means everything that flies out of the bore of a firearm during a shot, except for a bullet. The author gives signs of gunshot injuries from different shot distances: close (dense and loose), close and not close. The characteristics of the wound when fired through an obstacle are given, determined by the presence of deposits of foreign particles (fragments of the obstacle) around the entrance wound and in its depth and signs of deformation of the firearm, the elongated shape of the entrance wound or the multiple (debris-ball) nature of the wound with a radial direction, as well as a very large amount of damage due to secondary projectiles. Damages on various materials of clothing are analyzed when shots are close, close and not close distances. The features of soot deposition in the Vinogradov phenomenon are considered.

Therefore, it should be noted that additional factors of the shot determine its distance, and the presence, location and shape of their marks on clothing and body helps to clarify the circumstances of the incident. Awareness in these matters makes it easier to conduct an inspection of the scene and makes it possible to more accurately provide forensic medical examination questions in the case of gunshot injuries.

Key words: gunshot wound, additional factors of the shot, forensic examination.

Вступ. Нині під час військових дій на території України виникла необхідність фіксування доказів воєнних злочинів з боку країни-агресора. Це стосується злочинних дій як проти українських військових, так і проти мирного населення з боку російських військових. У сучасних бойових діях дуже активно викорис-

товується ручна вогнепальна зброя, артилерія різних видів, авіація та ін. Задля доказів таких злочинів дуже важливо визначити дистанції пострілу та його обставини. Нині мається велика кількість наукових праць про методи дослідження вогнепальних поранень та визначення дистанцій пострілу задля встановлення обставин події таких науковців, як О.І. Герасименко (1997), В.І. Кононенко (2003), О.В. Филипчук (2010), А.А. Бабанін, В.Д. Мішалов, О.В. Біловицький, О.Ю. Скрєбкова (2012), А.Х. Завальнюк (2016), що визначають не «додаткові фактори пострілу», «фактори пострілу супутні» – все те, що вилітає з каналу ствола вогнепальної зброї під час пострілу, крім кулі. Тому знання про додаткові фактори пострілу («фактори пострілу супутні»), за допомогою яких визначається дистанція пострілу та обставини події, допоможуть фахівцям на місці події.

Методологія та методи дослідження. Праця над статтею супроводжувалася аналізом літературних джерел за останні сім років.

Виклад основного матеріалу дослідження. Дистанція пострілу на місці події може бути визначена на підставі наявності, розташування і форми додаткових факторів пострілу. У разі пострілу з каналу ствола, крім кулі, вилітають полум'я, гази, кіптява, порошинки і частинки металу з внутрішньої поверхні гільзи, кулі, каналу дула, капсуля, які утворюються під час пострілу й діють аналогічним чином. Під час пострілів із змащеної зброї з каналу ствола вилітають також краплинки рушничного мастила. Вказані компоненти пострілу належать до додаткових чинників пострілу і залишають певні сліди на мішені (тілі, одязі) механічної, термічної і хімічної дії у вигляді різноманітних проявів [1, с. 291].

Форма вхідного отвору у разі пострілу впритул залежить від локалізації на тілі: зірчаста (голова, грудина, лопатка) – зумовлена дією газів з утворенням кишені; кругла або овальна (м'які тканини живота). Розміри дефекту «мінус тканина», що утворюється за рахунок пробивної дії кулі, в 2–3 рази більші за розміром її діаметра, мається відшарування шкіри з розривами. Все це утворюється за рахунок механічної дії порохових газів.

Кіптява визначається тільки на краях вхідної рани радіусом 2–3 см. Основна маса кіптяви знаходиться в рановому каналі.

Кров та тканини в ділянці вхідної рани яскраво-червоного кольору з'являються внаслідок утворення карбоксигемоглобіну, карбоксиміоглобіну, метгемоглобіну та ін. [1, с. 291].

Однією з важливих діагностичних ознак пострілу впритул є так звана «штанцмарка» – відбиток дульного зрізу зброї. Механізм її утворення можна пояснити тим, що гази, які проникають із кулею, поширюючись у підшкірній клітковині, підіймають шкіру і ударяють її об площину дульного зрізу, в результаті чого відбувається відповідне uszkodження епідермісу з наступним посмертним підсиханням цієї ділянки шкіри. Виразність такого відбитка залежить від щільності притискування дульного зрізу, а також від того, чи вкрите тіло одягом чи ні. За наявності одягу штанцмарка на шкірі може бути неповною, а часто і зовсім відсутньою.

Судово-медичне значення штанцмарки досить велике. Наявність її навколо рани свідчить:

- 1) про те, що цей отвір є вхідним вогнепальним;
- 2) про дистанцію пострілу – впритул;
- 3) форма й особливості відбитка дульного зрізу дозволяють встановити систему зброї;
- 4) по відбитку можна встановити положення зброї в момент пострілу [1, с. 294–295; 2].

Кіптява і порошинки в окружності рани та в кульовому каналі. Під час пострілу зі зброї, приставленої під кутом, гази частково спрямовуються поза вхідним отвором, і частки кіптяви покривають ділянку шкіри, розташовану з боку відкритого кута. За розташуванням кіптяви можна визначити:

- 1) положення зброї в момент пострілу;
- 2) розрив країв вхідного отвору – ознака залежить від калібру зброї, величини порохового заряду;
- 3) виражену хімічну дію газів, що визначається у рановому каналі як яскраво-червоне забарвлення пошкоджених тканин [3, с. 22].

Постріл у межах дії додаткових факторів (слідів) пострілу є пострілом з близької відстані. Цифрове вираження відстані близького пострілу залежить від системи зброї, ступеня її зношеності, сили бою, довжини ствола, кількості і якості пороху в патроні. Для одних видів зброї (сильного бою, довгоствольної) вона може обчислюватися у межах 1–2 м, для інших (короткоствольної, слабкої сили бою) – 50–80 см [1, с. 296]. Відсутність додаткових слідів може бути викликана пострілом через перешкоду, що може ввести в оману у разі визначення дистанції пострілу. Наявність перешкоди на шляху вогнепального снаряда зумовлює такі морфологічні ознаки, як:

- 1) наявність навколо вхідної рани і в її глибині відкладень сторонніх часток (фрагментів перешкоди);
- 2) наявність ознак деформації і фрагментації вогнепального снаряда;
- 3) довгаста форма вхідної рани (що нагадує бічний профіль кулі) або множинний (уламково-кульовий) характер поранення з радіальним напрямком ранових каналів;
- 4) дуже великі uszkodження [1, с. 296].

Вхідний отвір може мати круглу чи овальну форму, дефект тканини («мінус тканина»), обідок осадження та обідок забруднення.

Пігментні плями утворюються від дії гарячих порохових газів (радіус може сягати трьох–п'яти сантиметрів за дистанції пострілу у вісім–десять сантиметрів). Кіптява навколо вхідної рани спостерігається у разі дистанцій до 20–40 сантиметрів. Незгорілі порошинки долітають та імпрегнуються за відстаней від 70–80 сантиметрів до одного–двох метрів [4].

Сліди близького пострілу дозволяють досить точно визначити місце, на якому перебував той, хто стріляв, у момент пострілу з урахуванням розмірів використаної зброї від переднього зрізу ствола та руки стрільця. Якщо постріл зроблено з рушниці дробом, місце стрільця визначається за напрямком польоту дробового снаряду і діаметром розсіяння (осипу) дробу [5, с. 147–153].

Постріл з неблизької відстані – це дистанція, коли на тіло діє тільки головний фактор пострілу – снаряд, а додаткові фактори не визначаються у пораненні.

Для ручної бойової зброї така відстань починається вже за межами одного метра. Конкретне визна-

чення дистанції пострілу в таких випадках неможливе. Діагностика цієї дистанції заснована на ознаках дії кулі: дефект тканини, обідок осадження, обідок забруднення і відсутність слідів дії додаткових чинників пострілу та ознак пострілу упритул. Форма вхідної рани кругла чи овальна, визначаються обідки осадження та забруднення. Дефект «мінус тканина» може бути присутнім. Вихідні отвори мають зірчасту, дугоподібну або щілиноподібну форму без дефекту «мінус тканина» і обідків осадження та забруднення, крім випадків, коли прилягає вихідний отвір до щільного предмета.

Феномен І.В. Виноградова спостерігається у разі пострілу з невеликої дистанції, коли є наявність декількох шарів одягу, віддалених один від одного до одного-півтора сантиметра і великої швидкості польоту кулі (понад 500 м/сек). Під час польоту навколо бічної поверхні кулі утворюються невеликі зони завихрень повітря, в яких разом зі снарядом може поширюватися кіптява.

Відкладення кіптяви спостерігається як на одязі, так і на шкірних покривах, якщо куля проходить через кілька шарів тканини: на верхньому шарі одягу буде звичайний поясок обтирання шириною один-три міліметри, а на другому шарі одягу чи шкірі, покритій одягом, спостерігається відкладення кіптяви у вигляді:

а) променистого вінця шириною 0,6–1,5 сантиметра (5–10 променів);

б) двох зон – центральної і периферичної, тобто відкладення кіптяви на деякій відстані від краю пошкодження внутрішніх шарів одягу [6, с. 81].

Вид зброї може визначатися за характером пошкодження, за пробивною здатністю кулі, за відбитком дульного зрізу, за кулею, за розмірами вогнепальної рани і пошкодження кісток, за специфічним розташуванням нашарування кіптяви, за формою і розмірами порохових зерен.

Дослідження одягу має вирішальне значення для визначення відстані пострілу, бо це перший шар, на якому залишають свої сліди додаткові фактори пострілу.

У разі пострілу впритул на одязі визначають: штанцмарку, розриви тканини хрестоподібної форми, наявність дефекту тканини та кіптяви на краях вхідного отвору. Дуже важливим моментом під час проведення огляду одягу є якість матеріалів, бо на трикотажних тканинах розривів не буває.

У разі близької дистанції пострілу виявляють кіптяву за допомогою електронно-оптичного перетворювача, фотографування в інфрачервоних променях, контактнo-дифузійного методу дослідження, а також порошинки за допомогою проби з дифеніламіном і сірчаною кислотою. У разі близької відстані пострілу можуть виникати розриви матеріалу одягу в межах дії порохових газів (близько 10 сантиметрів).

За невеликої відстані вхідний отвір круглої або овальної форми, має дефект тканини, виявляють обідок забруднення.

Вихідний отвір має щілиноподібну зірчасту, кутасту форму без дефекту тканини, обідка забруднення, слідів додаткових факторів пострілу.

Судово-медичний експерт за наявності декількох вогнепальних ушкоджень, виявлених на трупі, вирішує питання, чи завдані ці поранення одним пострілом або

кількома. Кількість ран може бути більшою, ніж куля, і навпаки.

Судово-медична експертиза у разі дослідження вогнепальних поранень також визначає ознаки заподіяння ушкодження власною або сторонньою рукою. Вірогідною ознакою дії власної руки є спеціальні додаткові пристосування (для пострілу з мисливської зброї пристосовують мотузку, палицю або палець нижньої кінцівки, з якою попередньо знімають взуття). Серед інших обставин пострілу варто згадати встановлення продуктів пострілу на руках того, хто стріляв. Для вивчення питання про сам факт пострілу такою людиною або перевірки версії про самогубство такі дослідження можуть дати важливі результати. Для отримання проб щодо дослідження кисті того, хто піддається експертизі, або трупа покривають теплим розтопленим парафіном, плівку якого після охолодження акуратно знімають. На внутрішній поверхні цієї плівки фіксуються сліди пострілу. Ці сліди також можна змити дистильованою водою, а тампони помістити в пробірки. Операції зі зняття з рук можливих нашарувань слідів пострілу виконуються судовим медиком.

Важливим завданням вивчення слідів пострілу є встановлення послідовності пострілів. Кількість пострілів визначається кількістю наявних пошкоджень. Але треба враховувати, що за одного пострілу може бути кілька пошкоджень, наприклад, у складках одягу або у розривах і відокремлених частин кулі (особливо під час стрільби з обрізу). Слід також враховувати наявність додаткових пошкоджень у разі рикошетів [5, с. 147–153].

Послідовність пострілів може бути встановлена за бризками мастила зі ствола, якщо ствол до пострілів був змащений, перший постріл супроводжується бризками мастила навколо вхідного отвору, другий – в меншому ступені, наступні мастила не несуть. Водночас слід мати на увазі, що другий постріл порівняно з першим за умови стрільби з однієї відстані супроводжується більшою кількістю порохової кіптяви.

За близької відстані пострілу враховується взаємне розміщення кіптяви.

Враховуються інші ознаки: ступінь виразності реактивних явищ у ділянці поранення, масивність кровотечі (перше поранення завжди кровоточить більше), тріщини на кістках від наступних поранень ніколи не пересікають попередні, спадання легенів після першого пострілу зумовлює зміщений рановий канал, у разі послідовних пострілів ранові канали на одному рівні.

У разі поранень черевної порожнини перше наскрізне поранення більш масивне, ніж наступні, позаяк після першого поранення кишечник спадає [4].

Висновки з дослідження. На підставі викладеного матеріалу можна зробити такі висновки:

1. Додаткові фактори пострілу визначають його дистанцію (впритул, близьку та невелику).

2. За допомогою дослідження наявності, розташування і форми слідів додаткових факторів пострілу можна з'ясувати обставини події.

3. Обізнаність у питаннях дії додаткових факторів пострілу полегшає огляд місця події і дає можливість більш точно ставити питання до судово-медичної експертизи в разі дослідження вогнепальних пошкоджень.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Білецька Г.А. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mishalov V.D. (redaktor). Sudova medytsyna : pidruchnyk. Kyiv, 2018, 575 s. [in Ukrainian].
2. Shcho znachyt shtants-marka. Znachennia terminiv. (onovleno 26.05.2022; tsytovano 27.05.2022). URL: <https://jak.koshachek.com/articles/shho-znachit-shtancmarka-znachennja-sliv.html> [in Ukrainian].
3. Batalyna V.V. Sudebnaia medytsyna. Shparhalka. Moskva, 2009, 32 s. [in Ukrainian].
4. Lektsiia № 5. Vohnepalni ushkodzhennia (onovleno 26.05.2022; tsytovano 27.05.2022). URL: <https://studfile.net/preview/9898808/> [in Ukrainian].
5. Varfolomeieva T.V., Honcharenko V.H., Boiarov V.I. Kryminalistyka. Akademichnyi kurs : pidruchnyk. Kyiv, 2011, 504 s. [in Ukrainian].
6. Kosytskyi S.Ye., Hrushenko L.D. “Fenomen Vynohradova” yak diahnostychna oznaka vyznachennia dystantsii pry postrilakh kuliamy spetsialnoho pryznachennia. *Sudovo-medychna ekspertyza*, traven 2013, № 1. S. 81 [in Ukrainian].

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

УДК 616.151-008.82:615.212.7

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.17>

Вільхова Ірина Володимирівна,

*кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри нормальної анатомії,*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

irinamedik75@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1173-6008>

м. Львів, Україна

Матешук-Вацеба Леся Ростиславівна,

*доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри нормальної анатомії,*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

lvatseba@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3466-5276>

м. Львів, Україна

Логаш Максим Валентинович,

*кандидат медичних наук,
асистент кафедри нормальної анатомії,*

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

maxlohash@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3978-7616>

м. Львів, Україна

Зміни деяких біохімічних показників сироватки крові у разі дво- та шеститижневого застосування терапевтичних доз опіюду та на ранніх термінах відміни препарату

Актуальним питанням сьогодення є безпека використання опіоїдів для лікування синдрому хронічного болю, що супроводжує низку соматичних захворювань. Більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки і є однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок. Метою дослідження було порівняння деяких біохімічних показників сироватки крові у разі дво- та шеститижневого введення терапевтичних доз налбуфіну та порівняння їх після відміни засобу на ранніх термінах застосування. Це дослідження виконане на 45 білих статево зрілих щурах-самцях масою 180–260 г. У сироватці крові піддослідних тварин визначали загальний білок, сечовину, креатинін, кальцій, фосфор. Статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4. Показник білка у досліджуваних групах мав незначні коливання щодо контролю, проте спостерігалась тенденція до зниження через 2 тижні введення налбуфіну та до зростання як з другого по шостий тиждень, так і у разі відміни налбуфіну на ранніх термінах експерименту. Показник креатиніну сироватки зростав з другого по шостий тиждень експерименту як у разі шеститижневого введення засобу (у 2,23 раза перевищував показники контролю), так і у разі двотижневого введення налбуфіну з наступною чотиритижневою відміною (у 1,63 раза перевищував показники контролю). Сечовина сироватки зросла через 2 тижні та 6 тижнів введення налбуфіну, середнє значення становило $(6,22 \pm 0,47)$ ммоль/л та $(7,63 \pm 0,74)$ ммоль/л відповідно. Проте після відміни препарату показник знизився до показника контрольної групи. Кальцій сироватки крові щурів знизився через 2 тижні експерименту до значення $2,16 \pm 0,09$ ммоль/л. Через 6 тижнів застосування налбуфіну, як і після відміни препарату, кальцій сироватки зріс до рівня показника контрольної групи і становив $2,39 \pm 0,09$ ммоль/л та $2,46 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно. Показник фосфору сироватки зріс через 2 тижні експерименту і становив $2,42 \pm 0,05$ ммоль/л. Через 6 тижнів введення налбуфіну та після відміни препарату показник знизився до значення $2,12 \pm 0,12$ ммоль/л і $2,00 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно.

Висновки. Застосування терапевтичних доз налбуфіну впродовж двох та шести тижнів, а також після відміни препарату не впливає на концентрацію загального білка сироватки крові щурів. У результаті дво- та шеститижневого застосування засобу виникає порушення азотвидільної функції нирки, а отже, і ураження ниркових тілець, котре спостерігається також упродовж чотирьох тижнів відміни препарату після його двотижневого застосування, про що свідчить тенденція до зростання показників сечовини та креатиніну через два тижні введення налбуфіну та достовірне збільшення показника креатиніну після відміни препарату. Двотижневе введення налбуфіну призводить до гіпокальціємії та гіперфосфатемії, що свідчить про порушення реабсорбційної функції нирок, тоді як подальше чотиритижневе введення препарату та відміна препарату – до нормалізації цих показників, окрім фосфору, котрий є знижений.

Ключові слова: нирка, креатинін, сечовина, фосфор, кальцій, загальний білок, щури.

Vilkhova Iryna Volodymyrivna, PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, irinamedik75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1173-6008>, Lviv, Ukraine

Mateshuk-Vatseba Lesia Rostyslavivna, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, lvatseba@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3466-5276>, Lviv, Ukraine

Logash Maksim Valentynovych, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, maxlohash@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3978-7616>, Lviv, Ukraine

Changes in some serum biochemical parameters during two- and six-week use of therapeutic doses of opioids and in the early stages of drug withdrawal

An important issue today is the safety of opioids for the treatment of chronic pain syndrome, which accompanies a number of somatic diseases. Most drugs or their metabolites are excreted through the kidneys and are one of the causes of acute and chronic kidney damage. The aim of the study was to compare some serum biochemical parameters of rats at two and six weeks of therapeutic doses of nalbuphine and to compare them after early withdrawal. This study was performed on 45 white sexually mature male rats weighing 180–260 g. In the serum of experimental animals' total protein, urea, creatinine, calcium and phosphorus were determined. Statistical calculations were performed using RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4. Serum total protein in the study groups had small fluctuations in control, but there was a tendency to decrease after 2 weeks of nalbuphine administration and to increase both from the second to the sixth week and with the withdrawal of nalbuphine in the early stages of the experiment. Serum creatinine increased from the second to the sixth week of the experiment both with six weeks of administration (2.23 times higher than control values) and with two weeks of nalbuphine with the subsequent four-week withdrawal (1.63 times higher than control values). Serum urea increased after 2 weeks and 6 weeks of nalbuphine administration, with mean values 6.22 ± 0.47 mmol/l and 7.63 ± 0.74 mmol/l respectively. However, after drug withdrawal the indicator decreased to the control group. Serum calcium in rats decreased after 2 weeks of the experiment to the value (2.16 ± 0.09 mmol/l). After 6 weeks of nalbuphine administration, as after drug withdrawal, serum calcium increased to the level of the control group and was 2.39 ± 0.09 mmol/l and 2.46 ± 0.05 mmol/l respectively. The serum phosphorus index increased after 2 weeks of the experiment and was 2.42 ± 0.05 mmol/l. After 6 weeks of nalbuphine administration and after drug withdrawal, the value decreased to 2.12 ± 0.12 mmol/l and 2.00 ± 0.05 mmol/l respectively.

Conclusions. The use of therapeutic doses of nalbuphine for two and six weeks, as well as after drug withdrawal does not affect the concentration of serum total protein of rats. As a result of two- and six-week use of the drug, an impaired renal nitrogen excretion is observed, and hence the structure of the renal corpuscles is altered, which also takes place during four weeks of drug withdrawal after two weeks of use, as evidenced by an increase in urea and creatinine after two weeks of nalbuphine and significant increase in creatinine after drug withdrawal. Two-week administration of nalbuphine leads to hypocalcemia and hyperphosphatemia, indicating impaired renal reabsorption function, while a subsequent four-week administration and withdrawal leads to normalization of these parameters, except for phosphorus, which is reduced.

Key words: kidney, creatinine, urea, phosphorus, calcium, total protein, rats.

Вступ. У лікуванні синдрому хронічного болю широко застосовують опіоїдні препарати, тому питання їх безпечного використання є актуальним у наш час [1 с. 821–837]. Низка клінічних та експериментальних робіт присвячена вивченню структури та функції нирок під дією різних патогенних чинників [2 с. 70–77; 3 с. 576–594], у тому числі опіоїдів та у разі абстинентного синдрому [4, с. 411]. Наслідки застосування опіоїдних засобів залежать як від тривалості, так і від застосованої дози [5 с. 146–154; 6, с. 12–16; 7, с. 39–41]. Відомо, що вживання опіоїдів збільшує ризик виникнення прогресуючої хронічної ниркової недостатності [8 с. 223]. Однак лише поодинокі роботи характеризують зміни морфології та функції нирок у разі визначеної дози та тривалості вживання опіоїдів, а також після відміни препаратів [9, с. 199–203].

Мета – порівняти біохімічні показники загального білка, сечовини, креатиніну, кальцію та фосфору сироватки крові щурів у разі дво- та шеститижневого введення терапевтичних доз налбуфіну та на ранніх термінах відміни засобу.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження були 45 білих статевозрілих щурів-самців масою 180–260 г. Тварини утримувались в умовах віварію. Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист

хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.). Піддослідні тварини поділено на такі групи: контрольну групу становили 15 тварин, котрим щоденно дом'язово вводили фізіологічний розчин; підгрупу N2 становили 10 тварин, котрим проводили ін'єкції налбуфіну (Nalbuphine injection 20 mg) щоденно, дом'язово, 2 тижні у дозі 0,21 мг/кг; підгрупу N6 становили 10 тварин, котрим проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, 6 тижнів у дозі 0,25 мг/кг; підгрупу N2V4 становили 10 тварин, котрим проводили ін'єкції налбуфіну щоденно, дом'язово, 2 тижні у дозі 0,21 мг/кг з наступною чотиритижневою відміною. Взірці крові забирали з нижньої порожнистої вени у разі застосування наркозу (диетилового ефіру), після чого тварин виводили з експерименту шляхом передозування наркозу. У сироватці крові піддослідних тварин визначали загальний білок, сечовину, креатинін, кальцій, фосфор за загальноприйнятими методиками [10]. Всі отримані нами дані проходили перевірку на нормальність розподілу із використанням показників коефіцієнтів асиметрії та ексцесу, а також із використанням критерію Шапіро-Уїлка (рівень достовірності $p < 0,1$) та мали нормальний характер розподілу. Для представлення даних було використано середнє та стандартне відхилення у вигляді $M \pm SD$. Попри нормальний характер розподілу даних, через значну відмінність дисперсій різних груп в усіх показників за результатами перевірки із застосуванням тесту Левене, для виявлення

статистичної достовірності різниці між даними у множинних порівняннях було використано непараметричний критерій Н Краскела-Уолліса із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test). Результати вважалися значущими при $p < 0,05$. Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

Результати дослідження. Загальний білок сироватки крові мав тенденцію до зниження через 2 тижні введення налбуфіну ($62,40 \pm 3,81$ г/л) та зростання через 6 тижнів введення налбуфіну ($64,40 \pm 3,57$ г/л), однак ця динаміка не мала статистичного підтвердження. У підгрупі N2V4 показник білка сироватки крові становив ($64,50 \pm 1,58$ г/л), що також не мало достовірної різниці з показниками контрольної групи та підгрупи тварин, котрим вводили налбуфін два

та шість тижнів. Однак спостерігалась тенденція до зростання показника білка як з другого по шостий тиждень введення налбуфіну, так і у разі відміни налбуфіну на ранніх термінах експерименту порівняно з підгрупою N2.

Зростання рівня креатиніну сироватки крові, порівняно із контрольним показником середнього значення, спостерігали вже через 2 тижні, хоча різниця статистично недостовірною ($p=0,71$). Через 6 тижнів застосування налбуфіну встановлено достовірне та значне зростання значення показника креатиніну сироватки крові, котрий становив ($107,89 \pm 7,36$ мкмоль/л), що у 2,23 раза перевищує показники контролю. У підгрупі N2V4 показник креатиніну сироватки крові вищий у 1,63 раза за показник контрольної групи тварин і становив ($79,20 \pm 3,14$ мкмоль/л), проте у 1,3 раза нижчий, ніж у підгрупі N6 (рис. 1).

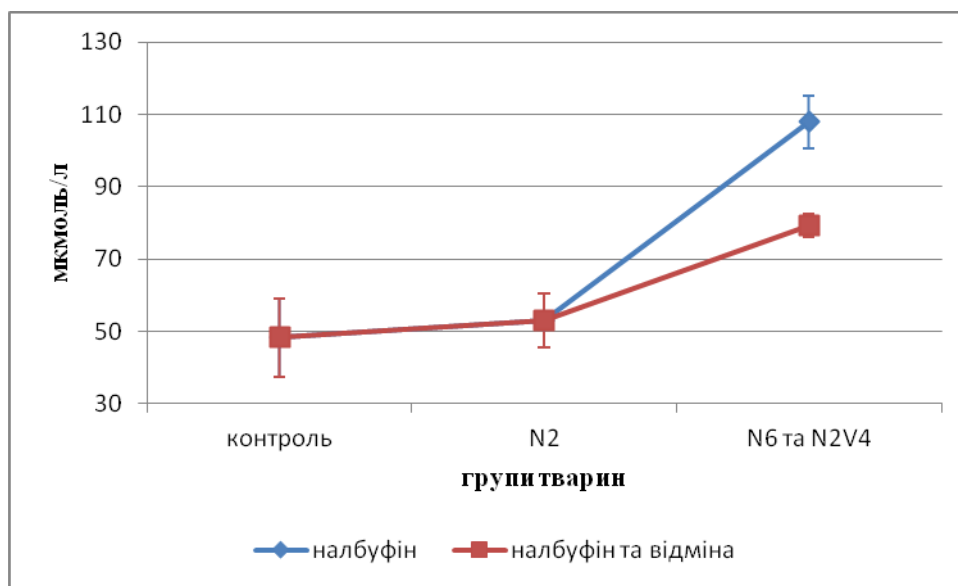


Рис. 1. Зміни показника креатиніну сироватки крові щурів на другому (підгрупа N2), шостому (підгрупа N6) тижнях введення терапевтичних доз налбуфіну та у разі двотижневого введення налбуфіну з наступною чотиритижневою відміною (підгрупа N2V4). Планка похибки – стандартне відхилення

Концентрація сечовини у сироватці крові через 2 тижні експерименту не мала статистично достовірної різниці у разі порівняння із показником контрольної групи. Однак через 6 тижнів експерименту середнє значення зросло до $7,62 \pm 0,74$ ммоль/л, було статистично значущим порівняно з контролем ($5,91 \pm 0,73$ ммоль/л; $p < 0,01$). У підгрупі N2V4 показник сечовини сироватки крові щурів становив $6,15 \pm 0,34$ ммоль/л і не мав достовірної відмінності з показником у підгрупі N2 та контрольної групи та є достовірно нижчим, ніж у підгрупі N6 ($p < 0,01$) (рис. 2).

Рівень кальцію крові щурів знизився після двох тижнів експерименту до $2,16 \pm 0,09$ ммоль/л проти $2,34 \pm 0,16$ ммоль/л контрольної групи ($p < 0,01$). Через 6 тижнів введення налбуфіну показник кальцію зріс до рівня показника контрольної групи і становив $2,39 \pm 0,09$ ммоль/л, різниця у порівнянні із контрольною групою не була статистично підтверджена ($p=0,91$). У підгрупі N2V4 показник кальцію сироватки крові щурів зріс до

значення $2,46 \pm 0,05$ ммоль/л і був достовірно вищим, ніж у тварин, котрим вводили налбуфін протягом двох тижнів, та вищим, ніж у контрольній групі та підгрупі N6, проте різниця не була статистично підтверджена ($p=0,11$ та $p=0,63$ відповідно) (рис. 3).

Показник середнього значення фосфору зростає через 2 тижні експерименту і становив $2,42 \pm 0,05$ ммоль/л. Через 6 тижнів введення налбуфіну вже спостерігалось зниження рівня фосфору, проте достовірно не відрізнялось порівняно з контрольною групою ($2,12 \pm 0,12$ ммоль/л; $p = 0,18$). У підгрупі N2V4 показник фосфору достовірно щодо контролю знизився до середнього значення – $2,00 \pm 0,05$ ммоль/л (рис. 4).

Обговорення. Отримані дані корелюють з результатами досліджень М.Р. Afarinesh та співав., які продемонстрували відсутність змін загального білку сироватки у осіб, які постійно вживали опіоїди більше двох років, порівняно з особами, котрі утримувались від вживання опіоїдів протягом місяця [11 с. 138–145].

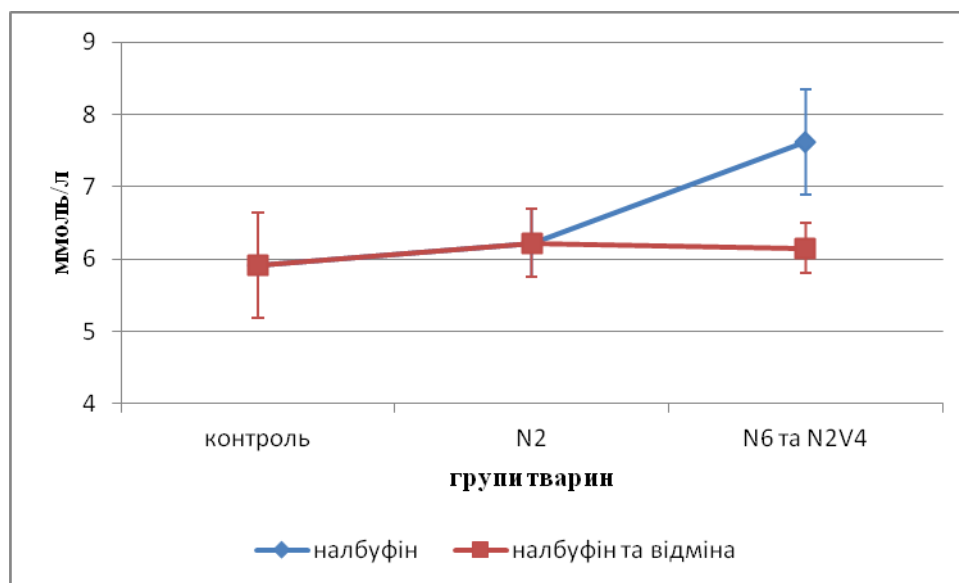


Рис. 2. Зміни показника сечовини сироватки крові щурів на другому (підгрупа N2), шостому (підгрупа N6) тижнях введення терапевтичних доз налбуфіну та у разі двотижневого введення налбуфіну з наступною чотиритижневою відміною (підгрупа N2V4). Планка похибки – стандартне відхилення

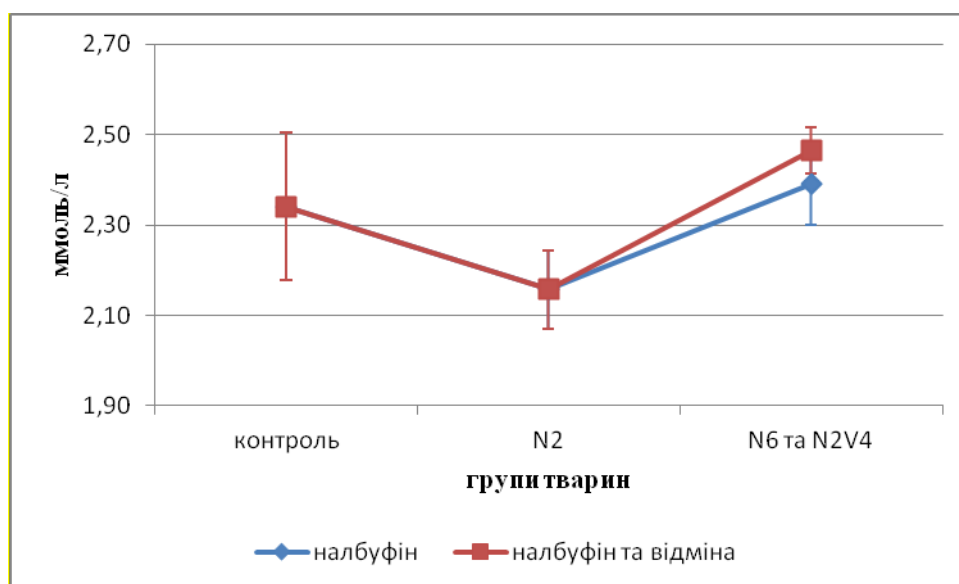


Рис. 3. Зміни показника кальцію сироватки крові щурів на другому (підгрупа N2), шостому (підгрупа N6) тижнях введення терапевтичних доз налбуфіну та у разі двотижневого введення налбуфіну з наступною чотиритижневою відміною (підгрупа N2V4). Планка похибки – стандартне відхилення

У літературі представлено суперечливі дані щодо змін деяких біохімічних показників у разі вживання опіоїдів та їх відміни. Згідно з даними літератури, хронічне використання морфіну призводить до зростання рівня сечовини, сечової кислоти та креатиніну у сироватці крові. Значно вищі показники креатиніну та сечовини сироватки крові щурів встановлено у разі використання високих доз морфіну протягом короткого періоду або за нижчих доз у разі тривалого використання протягом 30 діб [12, с. 245–252; 13, с. 897–903]. Інші джерела вказують на те, що у осіб, котрі вживали опіоїди більше двох років, знижені показники сечовини, креатиніну та кальцію сироватки, а у осіб, котрі утриму-

вались від вживання опіоїдів протягом місяця, суттєво не відрізнялись від показників сироватки крові контрольної групи [11, с. 138–145]. Згідно з експериментальними дослідженнями на щурах, у разі відміни морфіну, котрий вводили у дозі 10–50 мг/кг двічі на добу протягом 6 днів, гематологічні та біохімічні показники крові (у тому числі сечовини, креатиніну, кальцію та фосфору) після відміни морфіну були також у межах нормального референтного діапазону [4, с. 411; 14]. У представленому дослідженні визначено, що введення терапевтичних доз налбуфіну впродовж двох тижнів призводить до незначного зростання показників креатиніну та сечовини сироватки крові, проте через шість

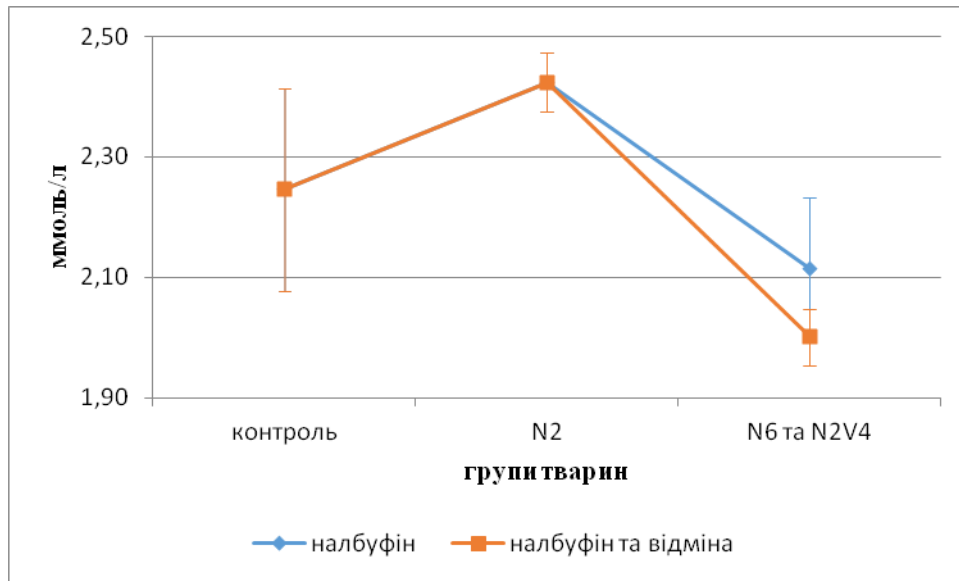


Рис. 4. Зміни показника фосфору сироватки крові щурів на другому (підгрупа N2), шостому (підгрупа N6) тижнях введення терапевтичних доз налбуфіну та у разі двотижневого введення налбуфіну з наступною чотиритижневою відміною (підгрупа N2V4). Планка похибки – стандартне відхилення

тижнів – до збільшення у 2,23 та у 1,3 раза відповідно. Це свідчить про негативний вплив налбуфіну на функцію нирок щурів, зокрема на порушення азотовидільної функції нирок та ймовірне ураження ниркових тілець, уже з другого тижня його застосування. Після двотижневого застосування препарату у наступні чотири тижні відміни засобу порушення азотовидільної функції нирок зберігається, хоча рівень сечовини нормалізується.

Згідно з даними літератури, рівень деяких електролітів, таких як натрій, калій, магній, цинк, залізо, знижується у споживачів героїну [15, с. 135–139; 16, с. 153–162]. Результати проведеного дослідження вказують на зниження показника кальцію та зростання фосфору сироватки щурів у разі двотижневого застосування опіоїду та нормалізацію цих показників у разі його шеститижневого введення. Відміна засобу також нормалізує показник кальцію, а показник фосфору знижується.

Висновки. Застосування терапевтичних доз налбуфіну впродовж двох та шести тижнів, а також

після відміни препарату не впливає на концентрацію загального білка сироватки крові щурів. У результаті дво- та шеститижневого застосування засобу виникає порушення азотовидільної функції нирки, а отже, й ураження ниркових тілець, котре спостерігається також упродовж чотирьох тижнів відміни препарату після його двотижневого застосування, про що свідчить тенденція до зростання показників сечовини та креатиніну через два тижні введення налбуфіну та достовірне збільшення показника креатиніну після відміни препарату. Двотижневе введення налбуфіну призводить до гіпокальціємії та гіперфосфатемії, що свідчить про порушення реабсорбційної функції нирок, тоді як подальше чотиритижневе введення препарату та відміна препарату – до нормалізації цих показників, окрім фосфору, котрий є знижений. Отримані дані можуть слугувати для порівняння зі змінами біохімічних показників у разі тривалого застосування налбуфіну та на пізніх термінах відміни препарату.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

- І.В. Вільхова – концепція та дизайн дослідження, проведення експерименту, аналіз отриманих результатів;
- Л.Р. Матешук-Вацеба – оформлення тексту роботи;
- М.В. Логаш – статистична обробка даних, оформлення графіків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Coluzzi F., Caputi F.F., Billeci D., Pastore A.L., Candeletti S., Rocco M., Romualdi P. Safe Use of Opioids in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients: Tips and Tricks for Non-Pain Specialists. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 821–837. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S262843>.
2. Vasylenko V., Korol L., Kuchmenko O., Stepanova N. The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem. J.* 2020; 92(5): 70–77. DOI: 10.15407/ubj92.05.070.
3. Petejova N., Martinek A., Zadrzil J., Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Ren Fail.* 2019; 41(1): 576–594. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1628780.

4. Hassan R., Pike See C., Sreenivasan S., Mansor S.M., Müller C.P. and Hassan Z. Mitragynine Attenuates Morphine Withdrawal Effects in Rats – A Comparison With Methadone and Buprenorphine. *Front. Psychiatry*, 11: 411. 2020. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00411.
5. Logash M., Pokotylo P., Zboina B., Stępień R.B. Nalbuphine: some aspects of the research and applications. *Medical Studies/Studia Medyczne*. 2017; 33(2): 146–154. DOI: <https://doi.org/10.5114/ms.2017.68710>.
6. Vilkhova I. Biochemical parameters of blood and urine of rats at six-week administration of Nalbuphine. *Reports of Morphology*. 2021; 27(1): 12–16. DOI: [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2021-27\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2021-27(1)-02).
7. Ilesanmi O., Odewale T. Effect of classic soft drink Coca-Cola as a solvent in the administration of tramadol and diazepam on biochemical and histological changes in liver and kidney. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2020; 3(67): 33–41. DOI: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3\(67\).2020.06](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(67).2020.06).
8. Mallappalli M., Sabu J., Friedman E., Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int J Mol Sci*. 2017; 18(1): 223. DOI: 10.3390/ijms18010223.
9. Vilkhova I., Mateshuk-Vatseba L., Logash M., Kantser O. Biochemical parameters of the rat's blood under chronic opioid exposure. *World of Medicine and Biology*. 2021; 3(77): 199–203. DOI:10.26724/2079-8334-2021-3-77-199-203.
10. Zupanets I.A., Mysyureva S.V., Propysnova V.V. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovaniya. Khar'kov. 2005. 200 s. [in Russian].
11. Afarinesh M.R., Haghpanah T., Divsalar K., Dehyadegary E., Shaikh-Aleslami A., Mahmoodi M. Changes in serum biochemical factors associated with opium addiction after addiction desertion. *Addict Health*. 2014; 6 (3–4): 138–145.
12. Atici S., Cinel I., Cinel L., Doruk N., Eskandari G., Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long-term treatment model. *J Biosci*. 2005 Mar; 30(2): 245–52. DOI: 10.1007/BF02703705.
13. Sumathi T., Niranjali D.S. Effect of Bacopa monniera on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids. *Phytomedicine*. 2009; 16(10): 897–903. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.03.005.
14. He Q., Su G., Liu K., Zhang F., Jiang Y., Gao J., Liu L., Jiang Z., Jin M., Xie H. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One*. 2017 Dec 20; 12(12): e0189837. DOI: 10.1371/journal.pone.0189837. PMID: 29261747; PMCID: PMC5738108.
15. Kouros D., Tahereh H., Mohammadreza A., Minoos M.Z. Opium and heroin alter biochemical parameters of human's serum. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010; 36(3): 135–9. DOI: 10.3109/00952991003734277.
16. Elnimr T., Hashem A., Assar R. Heroin dependence effects on some major and trace elements. *Biol Trace Elem Res*. 1996; 54(2): 153–62. DOI: 10.1007/BF02786262.

ЗМІСТ

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

В.Є. Білецький РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, В ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ.....	5
М.А. Дербак, В.В. Воробець КЛІНІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ЗА УМОВИ ДИСБІОЗУ КИШКІВНИКА	9
М.У. Koteliukh RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF ADIPOKINE AND LIPID PROFILES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	15
І.В. Кошурба, М.О. Чиж, Ф.В. Гладких ГАСТРОПРОТЕКТИВНА ДІЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ЗА ПРОФІЛАКТИЧНОГО РЕЖИМУ ЗАСТОСУВАННЯ.....	20
М.І. Марущак, Х.Я. Максів, М.Р. Демянчук, О.С. Гашинська КОМОРБІДНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ЗАЛЕЖНІСТЬ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ.....	26
Н.Б. Нищук-Олійник ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У РАЗІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ ТА ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ.....	31
М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна, В.М. Шевага, А.М. Задорожний АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ В БІЙЦІВ ООС ТА В ПОТЕРПІЛИХ МИРНОЇ ТЕРИТОРІЇ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ.....	39
В.В. Стойка МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ ТА МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У РАЗІ ТИРЕОТОКСИКОЗУ.....	44

ГІГІЄНА І ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

У.Б. Лотоцька-Дудик, Л.Б. Лотоцька ОЦІНКА ХАРЧУВАННЯ ТА АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ НИМ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ РИЗИКІВ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я РОБІТНИКІВ ВЗУТТЄВИХ ПІДПРИЄМСТВ	49
--	----

ГІНЕКОЛОГІЯ

Л.Р. Максименко ВПЛИВ НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА НА ПРЕГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ НА ДИНАМІКУ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНІВ У ЖІНОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ.....	57
--	----

ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

С.О. Бойко, Ф.В. Горленко, О.В. Сима

ЕТАПНІСТЬ ХІРУРГІЧНИХ МАНІПУЛЯЦІЙ ПРИ РАКУ ЛІВОЇ НИРКИ
З ІМПЛАНТАЦІЙНИМ ВЕНОЗНИМ ТРОМБОМ.....62

В.І. Русин, Ф.М. Павук, О.О. Дутко, К.М. Кишко, М.М. Настич

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТОКОЛУ “MARCH” НА ЕТАПІ НАДАННЯ ДОЛІКАРСЬКОЇ ДОПОМОГИ
В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ.....70

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА МЕДИЦИНА ТА СУМІЖНІ ГАЛУЗІ НАУКИ

Ю.П. Резніков, І.І. Андрушко

АНАЛІЗ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ ГРОМАДЯН
У МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ.....77

СТОМАТОЛОГІЯ

М.Ю. Гончарук-Хомин, Л.Ф. Горзов, Л.М. Білишук, В.І. Войтович, Л.В. Мельник

АНАЛІЗ ДАНИХ СИСТЕМАТИЧНИХ ОГЛЯДІВ ТА МЕТА-АНАЛІЗІВ ЩОДО УСПІШНОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ НЕПРЯМИХ КОМПОЗИТНИХ РЕСТАВРАЦІЙ
У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.....83

О.І. Рошук, В.П. Гавалешко, О.С. Хухліна

ОСОБЛИВОСТІ СИНДРОМУ ВЗАЄМООБТЯЖЕННЯ ЗА КОМОРБІДНОСТІ
ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА, ДПК ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ
У ОСІБ ІЗ НЕЗНИМНИМИ ЗУБНИМИ ПРОТЕЗАМИ.....88

СУДОВА МЕДИЦИНА

Г.А. Білецька

ВИЗНАЧЕННЯ ДИСТАНЦІЇ ТА ОБСТАВИН ПОСТРІЛУ У СУЧАСНИХ УМОВАХ.....93

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

І.В. Вільхова, Л.Р. Матешук-Вацеба, М.В. Логаш

ЗМІНИ ДЕЯКИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ
У РАЗІ ДВО- ТА ШЕСТИТИЖНЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ДОЗ ОПІОЇДУ
ТА НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВІДМІНИ ПРЕПАРАТУ.....97

CONTENTS

INTERNAL DISEASES

V.Y. Biletskyi	
RESULTS OF TREATMENT OF CHILDREN WITH MALIGNANT TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE KHARKIV REGION.....	5
M.A. Derbak, V.V. Vorobets	
CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF CHRONIC HEPATITIS IN THE CONDITIONS OF INTESTINAL DYSBIOSIS.....	9
M.Y. Koteliukh	
RELATIONSHIP BETWEEN PARAMETERS OF ADIPOKINE AND LIPID PROFILES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS	15
I.V. Koshurba, M.O. Chyzh, F.V. Hladkykh	
GASTROPROTECTIVE ACTION OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT UNDER THE PROPHYLACTIC MODE OF ADMINISTRATION.....	20
M.I. Marushchak, K.Y. Maksiv, M.R. Demianchuk, O.S. Gashynska	
COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION: THE RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND RESPIRATORY FUNCTION.....	26
N.B. Nyshchuk-Oliylyk	
OPTIMIZATION OF TREATMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING QUERCETIN AND EMPAGLIFLOZIN.....	31
M. Semchyshyn, B. Zadorozhna, V. Shevaga, A. Zadorozhnyi	
TOPICAL ISSUES OF NEUROREHABILITATION IN FIGHTERS OF JOIN FORCE OPERATION AND VICTIMS OF PEACEFUL TERRITORY AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY.....	39
V.V. Stoika	
MINERAL DENSITY AND BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS.....	44

HYGIENE AND HEALTHCARE MANAGEMENT

U.B. Lototska-Dudyk, L.B. Lototska	
ASSESSMENT OF NUTRITION AND ASSOCIATED CARDIOMETABOLIC RISKS TO THE HEALTH OF FOOTWEAR INDUSTRY WORKERS.....	49

GYNECOLOGY

L.R. Maksymenko	
THE IMPACT OF PRECONCEPTIONAL OVERWEIGHT ON DYNAMICS OF MATERNAL CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISMS DURING PREGNANCY.....	57

GENERAL SURGERY (ALL SURGICAL DISCIPLINES)

S.O. Boiko, F.V. Horlenko, O.V. Syma	
STAGES OF SURGICAL MANIPULATIONS IN THE LEFT RENAL CANCER WITH IMPLANTATION VENOUS THROMBUS.....	62

V.I. Rusyn, F.M. Pavuk, O.O. Dutko, K.M. Kyshko, M.M. Nastych MANAGEMENT OF THE MARCH PROTOCOL AT THE STAGE OF EMERGENCY CARE IN EMERGENCY CONDITIONS.....	70
--	----

INTERDISCIPLINARY MEDICINE AND RELATED BRANCHES

Y.P. Reznikov, I.I. Andrushko ANALYSIS OF DISTANCE LEARNING OF FOREIGN CITIZENS IN MEDICAL INSTITUTIONS OF HIGHER EDUCATION IN UKRAINE.....	77
---	----

DENTISTRY

M.Y. Goncharuk-Khomyn, L.F. Horzov, L.M. Bilyschuk, V.I. Voitovych, L.V. Melnyk ANALYSIS OF SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYZES DATA REGARDING SUCCESS OF USING INDIRECT COMPOSITE RESTORATIONS IN DENTAL PRACTICE.....	83
O.I. Roshchuk, V.P. Havaleshko, O.S. Khukhlina PECULIARITIES OF THE BURDENING SYNDROME DUE TO THE COMORBIDITY OF PEPTIC ULCER OF THE STOMACH, DUODENUM AND PERIODONTAL DISEASE IN PEOPLE WITH FIXED DENTURES.....	88

FORENSIC MEDICINE

H.A. Biletska DETERMINING THE DISTANCE AND CIRCUMSTANCES OF THE SHOT IN MODERN CONDITIONS.....	93
--	----

FUNDAMENTAL MEDICAL DISCIPLINES

I.V. Vilkhova, L.R. Matashuk-Vatseba, M.V. Logash CHANGES IN SOME SERUM BIOCHEMICAL PARAMETERS DURING TWO- AND SIX-WEEK USE OF THERAPEUTIC DOSES OF OPIOIDS AND IN THE EARLY STAGES OF DRUG WITHDRAWAL.....	97
--	----

ДЛЯ АВТОРІВ

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Стаття подається у форматі *.doc, *.docx (MS Word): гарнітура Times New Roman, кегль 14 пт, міжрядковий інтервал 1,5. Поля ліворуч, вгорі, внизу – 2,5, праворуч – 2 см. Відступ абзацу – 1,25 см. Мови публікацій: українська, англійська. Мінімальний обсяг оригінальної статті – 6 сторінок, оглядової – 12 сторінок.

1. **Тематичний розділ** збірника розташовують у лівому верхньому кутку. Перелік див. на сайті.
2. Індекс **УДК** розташовують під тематичним розділом окремим рядком.
3. У наступному рядку вказуються **відомості про авторів**: праворуч (вирівнювання по правому краю тексту напівжирними літерами, курсивом) – прізвище, ім'я, по батькові автора; рядком нижче курсивом – науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання (найменування установи або організації, включаючи підрозділ, кафедру), адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID (<http://orcid.org/>); рядком нижче курсивом – місто, країна.
4. **Назва** розташовується по центру.
5. **Анотації** подаються двома мовами (українською та англійською). Обсяг анотації: не менше 1800 знаків кожна. Анотації повинні повністю відповідати одна одній і містити коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. Першою розміщують анотацію мовою, якою написана стаття. Ключові слова подаються у називному відмінку, не дублюються в заголовку, відповідають змісту роботи, розділені комою. Перед анотацією англійською мовою розміщуються відомості про авторів (прізвище, ім'я, по батькові автора; науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання; адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID; місто, країна) та назва статті англійською мовою. Прізвища авторів англійською повинні бути транслітеровані або за усталеною транслітерацією, використаною для попередньо опублікованих робіт, або за транслітерацією згідно з постановою КМУ № 55 від 27.01.2010 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Географічні назви також транслітерувати відповідно до вимог законодавства.
6. **Основна частина статті** повинна містити наступні структурні частини напівжирним шрифтом:
 - 1) Вступ (Introduction), що містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);
 - 2) Методологія та методи дослідження (Methodology/Methods);
 - 3) Виклад основного матеріалу дослідження (Results and Discussion) з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
 - 4) Висновки з дослідження (Conclusions) і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. У тексті статті посилання подаються у квадратних дужках, де вказуються номер позиції у списку використаної літератури і сторінка: [8, с. 56–57]. Якщо робиться відсилання до кількох джерел одночасно, їхні номери розділяються крапкою з комою: [1; 3]. Цитати з наукових статей, монографій і т. п. наводяться в «парних» лапках. На автореферати і дисертації – не посилатися. Примітки (внизу сторінки чи наприкінці основного тексту) не допускаються. Ілюстрації та таблиці в статті нумеруються і супроводжуються назвою під малюнком (таблицею) по центру. Приклади ілюстративного матеріалу виділяються курсивом.
7. **Інформація про конфлікт інтересів.**
8. **Інформація про фінансування.**
9. **Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.**
10. У кінці статті через один рядок в алфавітному порядку наводиться **список використаної літератури** (ЛІТЕРАТУРА), на яку посилається автор. Список літератури повинен містити праці за останні 5 років. В оригінальних статтях цитують більше 10 джерел, в оглядах – більше 30. Список використаної літератури нумерується по порядку, подається за порядком цитування і повинен бути оформленим за Ванкуверським стилем (Vancouver style). Якщо джерело літератури написано за допомогою кириличного алфавіту, то його бібліографічний опис здійснюється також за Ванкуверським стилем із обов'язковою подальшою транслітерацією відповідно до вимог законодавства. Назву статті можна або перекласти англійською, або транслітерувати. Детальніше про Ванкуверський стиль оформлення.

Назви морфологічних структур у статті повинні відповідати Міжнародним анатомічній та гістологічній номенклатурам – українському стандарту, найменування фізичних величин та одиниць вимірювання – Міжнародній системі СІ. При викладенні методики експериментального дослідження слід підтвердити дотримання «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», затвердженого наказом МОНМС України №249 від 01.03.2012.

ПРИКЛАД ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Тематичний розділ: Хірургія
УДК 616.61-006.6-06:616.146.2-005.6]-036-07

Бойко Сергій Олександрович,
доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри хірургічних хвороб,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
boiko.likar@gmail.com
https://orcid.org/_____
м. Ужгород, Україна

Симптоми та клінічний перебіг нирково-клітинного раку, ускладненого імплантаційним тромбозом ниркової та нижньої порожнистої вен

Анотація містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

Ключові слова: нирково-клітинний рак, імплантаційний тромб, нижня порожниста вена, симптоми, клінічні ознаки.

Boiko Serhii Oleksandrovych, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Surgery Diseases, SU «Uzhhorod National University», boiko.likar@gmail.com, https://orcid.org/_____, Uzhhorod, Ukraine.

Symptoms and clinical course of renal cell carcinoma, complicated by implantation thrombosis of the renal vein and inferior vena cava

Анотація англійською мовою містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

Key words: renal cell carcinoma, implantation thrombus, inferior vena cava, symptoms, clinical feature.

Вступ. [...]

Методологія та методи дослідження. [...]

Виклад основного матеріалу дослідження. [...]

Висновки з дослідження. [...]

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи: Бойко С.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Chevillie JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU Int.* 2004 Jun; 94(1):33-41.

НОТАТКИ

Наукове видання

**НАУКОВИЙ ВІСНИК
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Серія МЕДИЦИНА

Випуск 1 (65)

Коректура • *Наталія Славогородська*

Комп'ютерна верстка • *Андрій Філатов*

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 12,79. Замов. № 0622/237. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.