

ISSN 2415-8127

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

**НАУКОВИЙ ВІСНИК
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

Серія МЕДИЦИНА

Випуск 2 (66)



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)	Кочмарь М.Ю. (Ужгород)
Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка)	Кривко Ю.Я. (Львів)
Березницький Я.С. (Дніпро)	Матвійчук Б.О. (Львів)
Болдіжар О.О. (Ужгород)	Олійник І.Ю. (Чернівці)
Венгер І.К. (Тернопіль)	Піптюк О.В. (Івано-Франківськ)
Воробей О.В. (Мінськ, Республіка Білорусь)	Полянський І.Ю. (Чернівці)
Ганич Т.М. (Ужгород)	Попович Я.М. (Ужгород)
Геращенко С.Б. (Івано-Франківськ)	Рішко М.В. (Ужгород)
Головацький А.С. (Ужгород)	Рогач І.М. (Ужгород)
Готько Є.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)	Чобей С.М. (Ужгород)
Коваль Г.М. (Ужгород)	Чопей І.В. (Ужгород)
Кондратенко П.Г. (Краматорськ)	Чуклін С.М. (Львів)
Копчак В.М. (Київ)	Шаповал С.Д. (Запоріжжя)
Корсак В.В. (Ужгород)	Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)
Корчинська О.О. (Ужгород)	Ярешко В.Г. (Запоріжжя)

Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 9 від 25 жовтня 2022 р.

Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 7 від 21 жовтня 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 2 (66)



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:

Arkhi 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)
Chobei S.M. (Uzhhorod)	Pereiaslov A.A. (Lviv)
Chopei I.V. (Uzhhorod)	Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)
Chuklin S.M. (Lviv)	Popovych Ya.M. (Uzhhorod)
Derbak M.A. (Uzhhorod)	Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)
Dronov O.I. (Kyiv)	Rishko M.V. (Uzhhorod)
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)	Rohach I.M. (Uzhhorod)
Feketa V.P. (Uzhhorod)	Rusyn V.I. (Uzhhorod)
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)	Rusyn V.V. (Uzhhorod)
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)	Shapoval S.D. (Zaporizhia)
Hanych T.M. (Uzhhorod)	Shevchyk O. (Innsbruck, Austria)
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)	Smolanka V.I. (Uzhhorod)
Holovatskyi A.S. (Uzhhorod)	Sushkov S.A. (Vitebsk, Republic of Belarus)
Hotko Ye.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 25 October of 2022, protocol № 9

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board
on 21 October of 2022, protocol № 7

ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

УДК 617.576-018-001.19-036.11-089.8(0.064)

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.1>

Бур'янов Олександр Анатолійович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри травматології та ортопедії,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
kaftraum@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>
м. Київ, Україна

Кваша Володимир Петрович,

доктор медичних наук,
професор кафедри травматології та ортопедії,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
vlkvash@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-7444-6289>
м. Київ, Україна

Канзюба Анатолій Іванович,

доктор медичних наук,
професор кафедри загальної хірургії,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
draikan2014@gmail.com
м. Ужгород, Україна

Ковальчук Дмитро Юрійович,

кандидат медичних наук,
асистент кафедри травматології та ортопедії
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Kovadimid@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3106-6048>
м. Київ, Україна

Соболевський Юрій Леонтійович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри травматології та ортопедії,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, soburik@icloud.com
<https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>
м. Київ, Україна

Пошкодження сухожилків згиначів пальців кисті: діагностика та лікування (для студентів медичних ВНЗ, магістрів, лікарів інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю 14.01.22- ортопедія та травматологія, 222-медичина)

Вступ. Пошкодження кисті займає одне з перших місць серед травм опорно-рухового апарату і складає до 50% у пацієнтів різних вікових груп, в тому числі і у дітей. Серед різноманітних пошкоджень кисті, пошкодження які супроводжуються пошкодженням сухожилків пальців кисті зустрічаються до 1,5-2% і складають до 21% в складі госпіталізованих з цієї травмою. Більшість постраждалих чоловіки найбільш активного і працездатного віку 18 – 45 років. Для вибору оптимальної тактики лікування важливе значення має оцінка характеру рани та пошкодження сухожилку. Головними інтраопераційними завданнями є забезпечення атравматичності та вибір сухожилкового шва, а в післяопераційному періоді – розробка та впровадження індивідуальної адекватної реабілітації. **Мета дослідження:** підвищити рівень знань студентів медичних ВНЗ, магістрів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «ортопедія та травматологія» при лікуванні пошкоджень сухожилків згиначів пальців кисті. **Матеріал та методи дослідження.** Проведено аналіз літературних джерел використовуючи бази даних Pubmed, Up-to-date, Cochrane library, Science direct, Scopus за пошуком: пошкодження кисті, сухожилки згиначів пальців кисті, сухожилкові шви. **Результати дослідження та їх обговорення.** Прийняття рішення про терміни відновлення сухожилків згиначів базується не тільки на наявності його пошкодження, але і на оцінці перебігу раннього процесу і його характеристик. Важливою складовою для забезпечення позитивного кінцевого результату під час оперативного втручання є оцінка стану пошкодженого сухожилку та вибір шва, що впливає на вибір та об'єм реабілітаційної програми у конкретного пацієнта. Аналізуючи сучасні дискусії стосовно сухожилкового шва, можна зробити висно-

вок, що і до тепер не існує «золотого стандарту», який в повній мірі задовольняє лікаря та пацієнта. **Висновки.** 1. Пошкодження сухожилків згиначів пальців кисті зустрічаються до 1,5-2% і складають до 21% в складі госпіталізованих з цією травмою. Враховуючи молодий вік пацієнтів та суттєвий відсоток незадовільних результатів дане питання потребує подальшого вивчення та систематизації підходу до лікування. 2. Анатомо-біомеханічні знання дозволяють суттєво знизити кількість діагностичних помилок та зменшують травматичність оперативного втручання. Головуючим при проведенні оперативного втручання є вибір сухожилкового шва. 3. Для забезпечення позитивного кінцевого результату слугує індивідуальна реабілітаційна програма, яка залежить від характеру пошкодження, сухожилкового шва, індивідуальних характеристик пацієнта та обставин. Тому її відпрацювання потребує співпраці ортопеда-травматолога та лікаря реабілітолога.

Ключові слова: пошкодження сухожилків згиначів пальців кисті, сухожилків шов, реабілітація.

Buryanov Alexander Anatoliiovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the O.O. Bogomolets National Medical University, kaftraum@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-2174-1882> Kyiv, Ukraine

Kvasha Volodymyr Petrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the O.O. Bogomolets National Medical University, vlkvash@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7444-6289>, Kyiv, Ukraine

Kanziuba Anatolii Ivanovych, Professor of the Department of General Surgery state higher educational institution «Uzhgorod National University», draikan2014@gmail.com, Uzhhorod, Ukraine

Kovalchuk Dmytro Yuriiovych, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kovadimid@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3106-6048>, Kyiv, Ukraine

Sobolevskiy Yurii Leontiiiovych, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the O.O. Bogomolets National Medical University, soburik@icloud.com, <https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>, Kyiv, Ukraine

Injuries of the finger flexor ligaments: diagnosis and treatment

Introduction. The hand injury is one of the most common skeletal traumas, with occurrence of up to 50% in various age groups, including children. Among different hand injuries, those accompanied by the finger ligaments injuries make up 1.5-2%, which is up to 21% of all hospitalizations for this injury. Most patients are men, aged 18-45 years old. To choose the best treatment tactics, it is important to estimate the injury character and ligament injury severity. The main intra-operation tasks are providing atraumatic course and the choice of the ligament suture, and the postoperative ones – introducing individual appropriate rehabilitation measures.

Objective: to expand knowledge of the medical students, masters, interns, clinical residents and PhDs specialized in “Orthopedics and Traumatology” about treatment of injuries of the finger flexor ligaments.

Materials and methods of the study. The literature sources of the Pubmed, Up-to-date, Cochrane library, Science direct and Scopus database have been reviewed using search words “hand, ligament sutures”.

Results and Discussion. The decision on the terms of recovery of the flexor ligaments is based not only on the established injury, but assessment of the wound and its characteristics. An important component which provides positive final outcome during operative intervention is assessment of the injured ligament condition and suture choice, which affects the choice and volume of rehabilitation program in a certain patient. Having analyzed modern views and discussions about the ligament suture, one can conclude that no “golden standard” has been accepted yet, which will completely satisfy both a patient and a physician.

Conclusion. 1. Injury of the ligaments of the hand finger flexors make up to 1.5-2% of hand traumas, which is represented by up to 21% of such hospitalizations. Regarding the young age of the patients and a significant percentage of unsatisfactory outcomes, the issue calls for subsequent study and improving the treatment approaches. 2. Anatomical and biological knowledge provides for significant decrease in diagnostic errors and the operative intervention traumatic share. The main factor for the operative intervention choice is the ligament suture choice. 3. To provide for the positive final result, an individual rehabilitation program, which depends on the injury type, ligament suture and individual patient characteristics, should be introduced. This is why, to implement it, an orthopedist and rehabilitation physician should cooperate.

Key words: injury of the hand finger flexor ligaments, ligament suture, rehabilitation.

Вступ. Кисть людини це не просто засіб для маніпуляції об'єктами, а є складним інструментом спілкування між людьми і отримання інформації про оточуючий світ. Наявність у людини такого унікального і високоспеціалізованого органу ідентифікується з його фізичною повноцінністю і соціальною адаптацією. Кисть виконує статичну, динамічну та сенсорну функцію. Рука в цілому, а кисть зокрема, настільки пов'язані з нашим мисленням, емоціями, працею, що стала складовою частиною нашої мови. Все, що людина не може вимовити, вона демонструє руками – мова жестів [1].

Пошкодження кисті займає одне з перших місць серед травм опорно-рухового апарату і складає до 50% у пацієнтів різних вікових груп, в тому числі і у дітей. Пошкодження сухожилків пальців кисті зустрічаються

до 1,5-2% і складають до 21% госпіталізованих серед пацієнтів з різноманітними пошкодженнями кисті. Більшість постраждалих – чоловіки, найбільш активного і працездатного віку 18 – 45 років (51%) [2]. Основний механізм пошкоджень побутовий, але відбуваються за участю виробничих механізмів, якими люди найчастіше користуються в побуті. Частіше зустрічаються ушкодження правої кисті (до 60% випадків). Серед пацієнтів з пошкодженням сухожилків згиначів пальців кисті політструктурі пошкодження діагностуються в 56%. Ізольовані пошкодження глибоких згиначів спостерігаються у 20% хворих і за звичай поєднуються з різаними ранами на різних ділянках. При оцінці рваних ушкоджень кисті встановили, що 54,8% пацієнтів із невеликою рваною раною мали супутне

пошкодження сухожилків. Найбільш часто ушкоджуються сухожилки згинача вказівного пальця (9,1%). За локалізацію пошкодження превалюють пошкодження в ділянці «критичної зони» (83%), а саме в другій зоні, що свідчить про те, що більшість ушкоджень сухожилків згиначів відбувається дистально від Camper's хіазми, серед чоловіків (до 74%), у віці від 50 до 55 років (середній вік 25 ± 10 років) [3,4].

Незважаючи на успіхи сучасної хірургії кисті, кількість незадовільних результатів коливається в значних діапазонах (від 1% до 40%). Показники МСЕК свідчать, що дані пошкодження є чинником втрати працездатності та інвалідизації в 49 – 69%, а помилки на різних етапах лікування зустрічаються в 30 – 33% випадків [5].

Мета дослідження: підвищити рівень знань студентів медичних ВНЗ, магістрів, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, аспірантів за спеціальністю «ортопедія та травматологія» при лікуванні пошкоджень сухожилків згиначів пальців кисті.

Матеріал та методи дослідження. Проведено аналіз літературних джерел використовуючи бази даних Pubmed, Up-to-date, Cochranlibrary, Sciencedirect, Scopus за пошуком: пошкодження кисті, сухожилки згиначів пальців кисті, сухожилкові шви.

Результати дослідження та їх обговорення. Для уникнення діагностичних та лікувальних помилок слугують чіткі знання анатомії сухожилків згиначів та відповідних структур, які забезпечують їх функцію.

Згинання пальців відбувається завдяки синергійній дії двох м'язів. *M. flexor digitorum superficialis*, починається двома голівками: плече-ліктьова голівка – медіальний надвиросток плечової кістки, вінцевий відросток ліктьової кістки; променева голівка – передня поверхня променевої кістки. Кожне з чотирьох сухожилків розділяючись на дві частини, прикріплюються до бокових поверхонь середніх фаланг II-V пальців. Функція м'язу полягає в згинанні середньої та проксимальної фаланги II-V пальців, а також передпліччя. *M. flexor digitorum profundus*, починається на проксимальній частині передньої поверхні ліктьової кістки, фасції передпліччя та міжкісткової мембрані. Кожне з чотирьох сухожилків проходить через розділений сухожилок поверхневого згинача пальців кисті та прикріплюється до основи долонної поверхні II-V пальців. Функція полягає в згинанні дистальної, середньої і проксимальної фаланги II-V пальців, а також кисті у променево-зап'ястковому суглобі. Варто наголосити, що *m. flexor digitorum profundus* єдиний м'яз, який згинає нігтьову фалангу. Стосовно I пальця: згинання забезпечується *m. flexor pollicis longus*, яка починається від верхніх третин *facies anterior radii*, *membrane interossea* та *epicondylus medialis humeri*. Дистальна точка фіксації – основа дистальної фаланги. Окрім цього в згинанні приймає участь *m. flexor pollicis brevis*, яка починається від *retinaculum flexorum*, *os trapezium*, *trapezoideum*, *capitatum* та основи I п'яної кістки та прикріплюється до сесамовидних кісток, приймаючи участь в згинанні проксимальної фаланги. Додаток в згинальному апараті має і V палець за рахунок *m. flexor digiti minimi brevis*, яка починається від *os hamate* та *retinaculum flexorum* і прикріплюється до долонної поверхні основи прокси-

мальної фаланги V пальця, приймаючи участь в її сгинанні та приведенні [6].

Для забезпечення природної функції сухожилків згиначів пальців кисті важливе значення належить так званому підтримуючому зв'язковому апарату, який представлено на рисунку 1 [7].

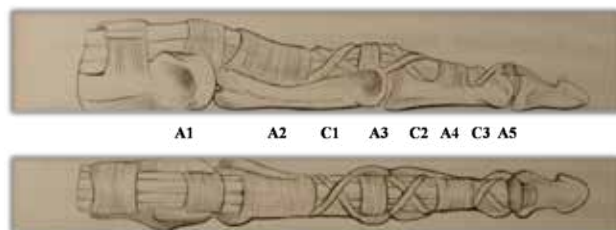


Рис. 1. Підтримуючий зв'язковий апарат

В залежності від зміщення проксимального кінця пошкодженого сухожилку виділяють 3 типи пошкоджень в I зоні: тип 1 – зміщення СГС за в'язку A1, тип 2 – зміщення на рівні зв'язки A3, тип 3 – зміщення на рівні зв'язки A4.

В 1980 р. м. Роттердамі на Першому конгресі Міжнародної Федерації хірургів кисті було виділено п'ять зон, які мають свої анатомо-функціональні особливості та впливають на техніку і результативність відновлення сухожилків (рисунок 2).

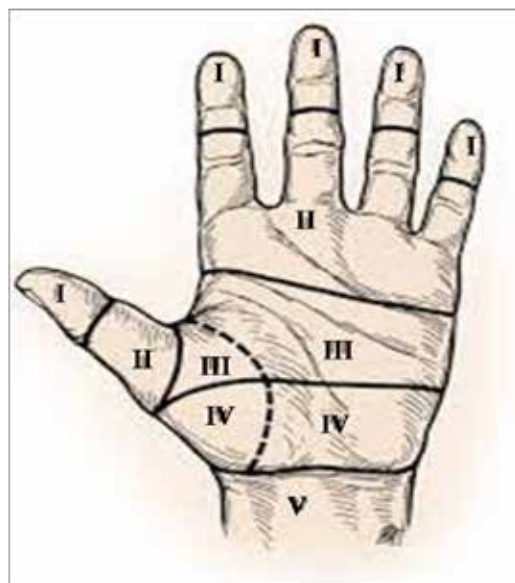


Рис. 2. Зони долонної поверхні кисті, де I: рівень дистальних міжфалангових суглобів – кінчики пальців; II (критична): рівень дистальної долонної складки (рівень кільцевидної зв'язки A1) до рівня дистальних міжфалангових суглобів; III: рівень дистальної долонної складки до дистального краю карпальної зв'язки; IV: розташовується під карпальною зв'язкою, виступаючи на 0,5-1 см від дистального та проксимального країв останньої; V: зона розташовується над проксимальним краєм карпальної зв'язки і фактично не відноситься до кисті

На знаннях анатомії базується клінічна діагностика. При ізольованих пошкодженнях сухожилку *m. flexor digitorum superficialis* та *m. flexor pollicis brevis* функція

пальців практично не страждає, а такі пошкодження, на практиці, можуть бути встановлені під час проведення первинної хірургічної обробки.

Ізольовані пошкодження сухожилків *m. flexor digitorum profundus* та *m. flexor pollicis longus* характеризуються відсутністю згинання дистальних фаланг із збереженням згинальної функції пальця/ів в п'ястко-фалангових суглобах (рисунок 3).



Рис. 3. Клінічний прийом визначення функції глибокого згинача пальців (норма)

Найбільш часто пошкоджується обидва сухожилка, яке характеризується повною відсутністю згинальної функції пальця. **NB.** Слід пам'ятати, що незначні згинальні рухи в п'ястко-фалангових суглобах можуть бути присутні і в даній ситуації, завдяки функції *mm. Interossei dorsalis*, які теж приймають участь в загальному забезпеченні згинання.

При опитуванні хворого необхідно встановити: обставини і чим поранена кисть; термін з моменту травми; характер болю в рані (супутне пошкодження нервів). Важливим, для прийняття рішення про відновлення сухожилку є оцінка рани.

За давністю травми розрізняють свіжі пошкодження (1-2 дні після травми), несвіжі (з 3 по 21 день після травми) і застарілі (термін більше 3 тижнів з моменту травми).

Противопоказаннями для відновлення сухожилків є: інфіковані рани, запальні процеси кисті та пальців; травма тканин кисті та пальців, що супроводжуються вираженим набряком з порушенням кровообігу; наявність станів, що загрожують життю пацієнта; алкогольне чи наркотичне сп'яніння; відмова пацієнта від лікування.

Оперативне втручання повинно бути забезпечене достатнім знеболенням шляхом провідникової

анестезії за Лукашевич-Оберстом або Браун-Усольцевій, БПС, або інколи і загальним знеболенням, що вирішується індивідуально (рисунок 4).

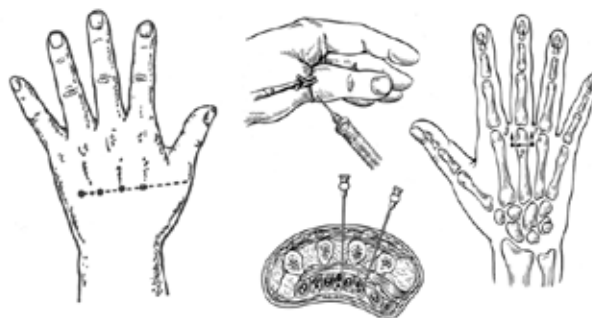


Рис. 4. Приклад забезпечення знеболення при оперативному втручанні

Далеко не завжди можливо відновити цілісність сухожилку використовуючи лише післятравматичну рану. В даному випадку важливо знати «класичні» доступи до сухожилків згиначів кисті, що суттєво зменшить травматичність оперативного втручання шляхом комбінації в використанні післятравматичної та післяопераційної ран (рисунок 5).



Рис. 5. Типові оперативні доступи до сухожилків згиначів кисті

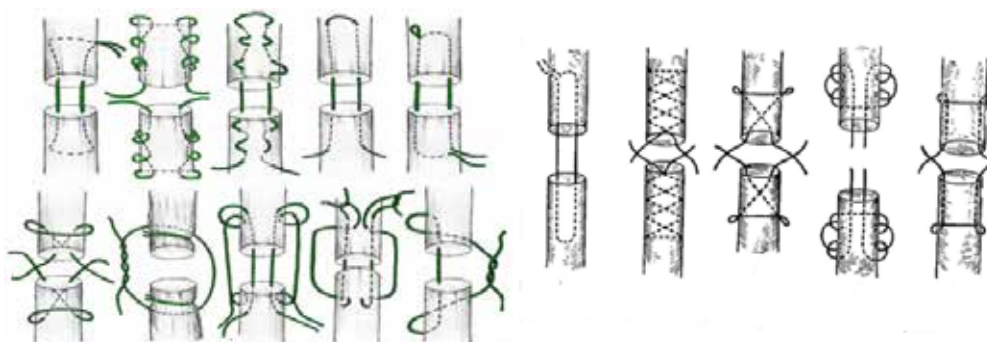


Рис. 6. Різновиди сухожилкових швів

Важливою ланкою в забезпеченні позитивного результату при даних пошкодженнях є вибір сухожилкового шва. Сучасними вимогами до сухожилкового шва є: простота та легкість виконання; мінімальне порушення внутрішньо стовбурового кровообігу; забезпечення гладкої та ковзаючої поверхні з мінімальною кількістю вузлів на поверхні сухожилка, анатомічна адаптація; інтактність шовного матеріалу. Далеко не повний перелік сухожилкових швів представлено на рисунку 6.

Класифікація сухожилкових швів.

За терміном розрізняють: первинний шов (протягом 6 годин після травми, або до 24 годин при ранньому застосуванні антибіотикотерапії) та вторинний (після повного загоєння рани), який ділиться на ранній (до 2 місяців після пошкодження) та пізній (більше 2 місяців).

По кількості ниток, які перетинають місце пошкодження: 2,4,6 і більше.

По кількості вузлів: одно-, двох-, трьох-, чотирьох-вузлові і більше.

По місцю розташування стягуючих вузлів: поза місцем пошкодження, в місці та комбіновані.

По місцю розміщення ниток – за направленням вектору сил відносно осі сухожилка: паралельні (які не деформують сухожилкові волокна) та хрестоподібні або косі (з деформацією сухожилкових волокон).

За розташуванням ниток: на поверхні сухожилку (обвивні, матрацні, зигзагоподібні), погрудні, периферичні та комбіновані.

За місцем знаходження нитки на поперечному зрізі сухожилка: одно площинні, багатоплощинні (розташовуються в різних секторах поперечного зрізу).

За способом прошивання кінців сухожилка: дзеркальні або симетричні та асиметричні.

За методом фіксації: сухожилкові та з фіксацією до кістки (черезкістковий канал, якірний фіксатор і т.п.).

За біомеханічним призначенням: несучий навантаження (стовбурові шви) та адаптуючі (епітендинозні, різновиди шва Клейнберга).

За способом співставлення частин сухожилку: кінець в кінець, бік в бік, розщеплений, змієвидний, спіральний.

В практичній роботі лікаря ортопед-травматолога важливим є вибір сухожилкового шва. Не дивлячись на різнопланові дослідження, стосовно сухожилкових швів, і на сьогодні не досягнуто єдності в поглядах, що дозволило б мати положення в вигляді «золотого стандарту» [8].

Для досягнення позитивного результату після відновлення цілісності сухожилку важливе значення має адекватна реабілітація. Контрактури суглобів, утворення спайок, повторний розрив сухожилку нівелюють успіхи оперативного втручання.

Найбільш ефективним методом відновлення функції сухожилку є використання міцного шва та ранньої активної мобілізації в післяопераційному періоді. Поряд з цим, реабілітаційна програма повинна бути індивідуалізованою з урахуванням віку, рівнем розуміння правильності виконання вправ, мотивованістю, а також локальною картиною: зона і характер пошкодження, об'єм оперативного втручання, який сухожилковий шов

був використаний, стан зв'язкового апарата, термін між пошкодженням та оперативним втручанням і т.д. [9].

На сьогоднішній день існують декілька напрямків забезпечення функції після відновлення цілісності сухожилка.

Метод постійної іммобілізації, який застосовується у пацієнтів при неможливості повноцінного контакту, а також у дітей раннього віку з метою обмеження стресових і больових ситуацій [9].

Метод ділиться на три періоди. I період (ранній: з моменту оперативного втручання до 3-4 тижнів). На протязі цього періоду іммобілізація проводиться тильною лонгетою, яка забезпечує згинання в променево-зап'ястковому суглобі – 10–30°, п'ястко-фалангових – 40–60°, в між фалангових – повне розгинання. Лонгета використовується на протязі доби за виключенням занять з лікарем.

II період (проміжний: з 3-4 тижня по 4-5). Положення тильної лонгети змінюється в променево-зап'ястковому суглобі до 0°. Пацієнт самостійно знімає лонгету кожну годину для виконання вправ.

III період (пізній: після 4–5 тижнів). Постійна тильна лонгета міняється на етапну, в положенні максимального комфортного розгинання на період сну. Лонгета ремодулюється по мірі розгинання пальців.

Метод ранньої пасивної мобілізації, який полягає в ранній мобілізації сухожилку на першому тижні, а в деяких рекомендація на першу добу після оперативного втручання без активного скорочення м'язів згиначів пальців.

Існує два основних протокола за цим напрямком. Перший був запропонований Н.Е. Kleinert і співаторами [10], другий базується на роботах R.J. Duran и R.G. Houser [11] (таблиця 1).

Метод ранньої активної мобілізації використовується в випадках повного постійного контакту лікар-пацієнт, при умові мотивації з боку пацієнтів на планомірну та контрольовану роботу з чітким виконанням установлених правил. *Необхідно зауважити, що більшість розробок даного методу стосуються пошкоджень другої зони.* Втілення методу починають в перші дві доби після оперативного втручання, однак наявність запалення і відповідно набряку вносять свої корективи стосовно термінів його застосування. Найбільш вживаною є одна із версій протоколу, який був опублікований в 1985 р. Belfast [9].

Даний метод варто застосовувати: впевненість хірурга в міцності шва; сухожилок ушито без натягнення, його краї рівні без потоншення; термін відновлення не більше двох тижнів; благоприємні показники загоєння рани; мотивований, контактний, розуміючий поставлені задачі пацієнт; забезпечений контроль процесу реабілітації.

Іммобілізація забезпечується тильною лонгетою при згинанні в ПЗС – 20°, ПФС – 80–90°, в МФС – в прямому положенні.

Вправи починають в першу добу після оперативного втручання (при пошкодженні в другій зоні через 48-72 години): двічі на добу проводять активні (розгинання) та пасивні рухи (згинання) в межах лонгети з поступовим збільшенням об'єму рухів.

Порівняльна таблиця протоколу Дюрана-Хаузера та Кляйнерта

	Протокол Duran-Houser	Протокол Kleinert
Рання стадія (0-4-й тиждень)		
Імобілізація	Тильна лонгета: ПЗС від 20° згинання до 20° розгинання залежно від випадку, ПФС 40–50° згинання, пальці в прямому положенні (фіксуються до лонгети або перебувають у положенні фізіологічного згинання)	Тильна лонгета: ПЗС 20° згинання, ПФС – 40-50° згинання, пальці у положенні згинання фіксуються до лонгети за допомогою еластичних стрічок
Вправи	2-3 рази на день у лонгеті 6-8 повторень: – пасивне згинання та пасивне (або) активне розгинання проксимального МФС – пасивне згинання та пасивне (або) активне розгинання дистального МФС – пасивне згинання та пасивне (або) активне розгинання пальця у всіх суглобах	Щогодини в лонгеті 10 повторень: – активне розгинання пальців, згинання відбувається за рахунок тяги еластичних стрічок
Проміжна стадія (4-5-й тиждень)		
Імобілізація	Лонгета знімається кожні 2 години для виконання вправ	
Вправи	До вправ ранньої стадії додаються: – активне згинання та розгинання зап'ястка (10 повторень); – обмежене активне згинання та розгинання пальців (10 повторень)	
Пізня стадія (після 5-го тижня)		
Імобілізація	Тильна лонгета знімається 3 6-го тижня при необхідності виготовляється статично-прогресивна долонна лонгета.	
Вправи	Використовуються вправи та принципи аналогічно пізній стадії при методі безперервної іммобілізації	

Примітка: ПЗС – променево-зап'ястковий суглоб; ПФС – п'ястко-фаланговий суглоб; МФС – міжфаланговий суглоб.



Рис. 7. Алгоритм сучасного лікування свіжих пошкоджень сухожильків згиначів

При необхідності знизити напруження на сухожилковий шов застосовують протокол *активного утримання положення* (Place holdactive mobilization) [9]. Протокол використовується коли: сухожилок зшити з натягінням, його кінці потоншені, розпушені і при

невпевненості хірурга в надійності шва; термін між пошкодженням та відновленням сухожилку більше двох тижнів; пацієнт боїться виконувати рухи.

Алгоритм сучасного лікування свіжих пошкоджень сухожильків згиначів пальців кисті представлено на рисунку 7.

Висновки. 1. Пошкодження сухожильків згиначів пальців кисті зустрічаються до 1,5-2% і складають до 21% в складі госпіталізованих з цією травмою. Враховуючи молодий вік пацієнтів та суттєвий відсоток незадовільних результатів дане питання потребує подальшого вивчення та систематизації підходу до лікування.

2. Анатомо-біомеханічні знання дозволяють суттєво знизити кількість діагностичних помилок та зменшують травматичність оперативного втручання. Головуючим при проведенні оперативного втручання є вибір сухожилкового шва.

3. Для забезпечення позитивного кінцевого результату слугує індивідуальна реабілітаційна програма, яка залежить від характеру пошкодження, сухожилкового шва, індивідуальних характеристик пацієнта та обставин. Тому її відпрацювання потребує співпраці ортопедо-травматолога та лікаря реабілітолога.

Інформація про конфлікт інтересів. Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

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 виконанні роботи:

Бур'янов О.А. – концепція і дизайн дослідження;
Кваша В.П. – формування мети та визначення пошуку літературних джерел;
Канзюба А. І. – аналіз отриманих результатів;
Ковальчук Д.Ю. – пошук та відбір літературних джерел;
Соболевський Ю.Л. – підготовка тексту статті.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ju-Yul Yoon, Da-Sol Kim, Gi-Wook Kim, Myoung-Hwan Ko, Jeong-Hwan Seo, Yu Hui Won, Sung-Hee Park. Motor Organization in Schizencephaly: Outcomes of Transcranial Magnetic Stimulation and Diffusion Tensor Imaging of Motor Tract Projections Correlate with the Different Domains of Hand Function. *Biomed Res Int*. Published online 2021; Sep 6. doi: 10.1155/2021/9956609.
2. Mohammad M.Haddara. The Effect of Wrist Position on Finger Tendon Loads Followins Pulley Sectionins and Operative Reconstruction. *Jornal of Hand Surgery Global on line*.2019; 1:154-1603.
3. Haoyu Liu, Andrew Thoreson, Assaf Kadar, Steven Moran, Chunfeng Zhao. Evaluation of hollow mesh augmentation on the biomechanical properties of the flexor tendon repaired with modified Kessler technique. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019; Nov; 53(6): 474–477. doi: 10.1016/j.aott.2019.07.003
- 4.Hari Venkatramani, Vigneswaran Varadharajan, Praveen Bhardwaj. Flexor tendon injuries. *J Clin Orthop Trauma*. 2019. 853–861 doi: 10.1016/j.jcot.2019.08.005/
5. Seyyid Serif Unsal, Tugrul Yildirim, Mehmet Armangil. Comparison of surgical trends in zone 2 flexor tendon repair between Turkish and international surgeons. *J Orthop Translat*. 2020 Jan; 20: 80–85. doi: 10.1016/j.jot.2019.08.005
6. Sinel'nikov R.D. Atlas anatomiicheloveka T I: Uchenie o kostjah, sustavah, svjazkah i myshchah.Izdatel'stvo «Medicina» Moskva, 1967. C. 344-372
7. Strfun S.S., Bezuglyj A.A. Dvuhjetapnaja plastika suhozhilij sgibatelej pal'cev kisti. Kiev:OLBI. 2013.200s.
- 8.Wenfeng Yang, Jvtao Li, Yuewen Su. A Modified Flexor Tendon Suture Technique *Clinics (SaoPaulo)* 2021; 76: e2358. Published on line 2021 Apr 26. doi: 10.6061/clinics/2021/e2358.
9. Kevin J. Zuo, Moaath Saggaf, Herbert P. von Schroeder, Paul Binhammer. Outcomes of Secondary Combined Proximal Interphalangeal Joint Release and Zone II Flexor Tenolysis. *Hand (NY)*. 2020; 15(4): 502–508. doi: 10.1177/1558944719828005
10. Kleinert H.E., Schepels S., Gill T. Flexor tendon injuries. *Surg Clin North Am*. 1981. 61. P.267–286.
11. Duran R.J., Houser R.G., Coleman C.R.[at al.]. Management of flexor tendon lacerations in zone 2 usingcontrolled passive motion postoperatively. In: Hunter J.M., Schneider L.H., Mackin E.J., eds. *Tendon surgery inthe hand*. St Louis: CV Mosby. 1978. P. 178–182.

Гаврилюк Андрій Валерійович,

аспірант кафедри дитячої хірургії,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

gav.chernigov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6253-1040>

м. Вінниця, Україна

Коноплицький Віктор Сергійович,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри дитячої хірургії,

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

vkonoplytsky@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>

м. Вінниця, Україна

Морфометричні показники оболонок вагінального відростка очеревини у дітей різних вікових груп

Актуальність. Згідно статистики, такі захворювання як пахова грижа, гідроцеле оболонок яєчка є причинами виникнення безпліддя. Анатомічним підґрунтям виникнення цих нозологій є порушення процесу облітерації вагінального відростку очеревини. З'ясовано, що морфологічним підґрунтям збереження прохідності в вагінальному відростку очеревини є наявність гладко-м'язових елементів в його стінці.

Мета. Метою роботи було покращення наукових даних про етіологію захворювань, які виникають в результаті порушення облітерації вагінального відростку очеревини, з подальшим використанням отриманих знань для підвищення якості хірургічної корекції патологічних станів.

Матеріали і методи. Діти з діагностованими паховими грижами та гідроцеле оболонок яєчка лікувалися оперативно (проводилися операції за Дюамелем та Россом). Під час хірургічної корекції проводився відбір фрагментів стінки вагінального відростку очеревини для подальшого гістологічного дослідження. Отримані зразки гістологічних препаратів вивчалися з метою оцінки морфометричних критеріїв. Критерії морфометричного аналізу: відносна площа м'язової тканини, відносна площа жирової тканини, відносна площа фіброзної тканини, товщина м'язових волокон, площа поперечного перерізу м'язового волокна.

Результати. Всі діти ділилися на групи за статтю та віком. У кожній віковій групі (перший рік життя, перших три роки життя, перших п'ять років життя та перші сім років життя) спостерігалася збільшення як відносних так і абсолютних морфометричних показників. Однакова тенденція результатів спостерігалася як у чоловічої так і у жіночої половини досліджуваних дітей.

Висновки. Отже, ймовірність самостійної облітерації вагінального відростку очеревини зростає обернено пропорційно зі зростанням віку дитини, тобто чим менший вік дитини, тим більша ймовірність самостійної облітерації вагінального відростку очеревини.

Ключові слова: вагінальний відросток очеревини, пахова грижа, гідроцеле оболонок яєчка, гістологічне дослідження, морфометричні показники, діти, операція за Дюамелем, Россом.

Havryliuk Andrii Valeriiovych, Postgraduate Student at the Pediatric surgery Department, National Pirogov Memorial Medical University, gav.chernigov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6253-1040>, Vinnytsya, Ukraine

Konoplytskyi Viktor Sergiiiovych, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pediatric surgery Department, National Pirogov Memorial Medical University, vkonoplytsky@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, Vinnytsya, Ukraine

Morphometric indicators of the membranes of the vaginal process of the peritoneum in children of different age groups

Background. According to statistics, such diseases as inguinal hernia, testicular hydrocele are the causes of infertility. The anatomical basis for the occurrence of these nosologies is a violation of the process of obliteration of the processus vaginalis of the peritoneum. It was found that the presence of smooth muscle elements in its wall is the morphological basis for the preservation of patency in the processus vaginalis of the peritoneum.

Aim. The purpose of the work was to improve scientific data on the etiology of diseases that occur as a result of the violation of the obliteration of the processus vaginalis of the peritoneum, with further use of the obtained knowledge to improve the quality of surgical correction of pathological conditions.

Materials and methods. Children with diagnosed inguinal hernias and testicular hydrocele were treated surgically (Duhamel and Ross operations were performed). During the surgical correction, the wall fragments of the processus vaginalis of the peritoneum were selected for further histological examination. The obtained samples of histological preparations were studied in order to evaluate the morphometric criteria. Morphometric analysis criteria: relative area of muscle tissue, relative area of adipose tissue, relative area of fibrous tissue, thickness of muscle fibers, cross-sectional area of muscle fiber.

Results. All children were divided into groups by gender and age. In each age group (first year of life, first three years of life, first five years of life and first seven years of life) an increase in both relative and absolute morphometric indicators was observed. The same tendency of the results was observed in both the male and female parts of the studied children.

Conclusions. Therefore, the probability of independent obliteration of the processus vaginalis of the peritoneum increases inversely proportionally with the age of the child, that is, the younger the age of the child, the greater the probability of independent obliteration of the processus vaginalis of the peritoneum.

Key words: processus vaginalis of peritoneum, inguinal hernia, testicular hydrocele, histological examination, morphometric indicators, children, operation according to Duhamel, Ross.

Вступ. Основним завданням сучасної медицини залишається профілактика та зменшення ризиків виникнення захворювань. Звичайно, оцінити стан здоров'я нації можна лише оцінивши рівень репродуктивного здоров'я. Особливо актуальним це питання є з огляду на те, що рівень репродуктивного здоров'я закладається ще на етапі внутрішньоутробного розвитку та формується в дитячому періоді. Тому в умовах педіатричної практики надзвичайно важливим є вивчення захворювань, які впливають на репродуктивну систему в періоді дитинства.

Згідно даних статистики, такі захворювання як пахова грижа, гідроцеле оболонки яєчка тримаються на високому рівні [1-4]. За даними літератури, ці нозологічні форми, методи їх хірургічної корекції можуть стати причиною виникнення такого грізного ускладнення як чоловіче безпліддя та стають чинником, що впливає на рівень репродуктивного здоров'я нації [3; 5-9]. Це є причиною чому зберігається науковий інтерес до таких, здавалося б вже вивчених патологій.

Тому метою роботи було покращення наукових даних про етіологію захворювань, які виникають в результаті порушення облітерації вагінального відростка очеревини, з подальшим використанням отриманих знань для підвищення якості хірургічної корекції патологічних станів.

Методологія та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було використано патогістологічне дослідження оболонки вагінального відростка очеревини дітей різного віку, яким проводилося оперативне лікування пахових гриж та гідроцеле оболонки яєчка. Отриманий операційний матеріал використовували для отримання гістологічних зрізів, які піддавалися морфометричному аналізу.

Виклад основного матеріалу дослідження. В дослідження увійшло 82 дитини, які проходили оперативне лікування патології вагінального відростка очеревини на базі Кошарського некомерційного підприємства Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради в період з 2016 по 2021 рр.

44 (53,7%) історії хвороби піддалися ретроспективному аналізу, 38 (46,3%) – проспективному аналізу. Вивчалися діти віком до 7 років включно. За тендером досліджувана група поділилася наступним чином: 25 дівчат (30,5%) та 57 хлопців (69,5%).

В дослідження увійшли діти, які лікувалися з такими захворюваннями, які пов'язані з порушенням облітерації вагінального відростка очеревини, як пахова грижа (53 випадки; 64,6%), гідроцеле оболонки яєчка (24 випадки; 29,3%), кіста елементів сім'яного канатика (5 випадків; 6,1%). У 52 випадків патологічний процес спостерігався справа (63,4%), у 26 випадках патологічний процес спостерігався зліва (31,7%) та у 4 випадках було діагностовано двобічний процес (4,9%).

У випадку діагностування пахової грижі проводилося оперативне лікування за Дюамелем. У разі наяв-

ності гідроцеле оболонки яєчка проводилося хірургічна корекція за Россом. При наявності кісти елементів сім'яного канатика дитині проводилося видалення кісти елементів сім'яного канатика.

Літературні дані свідчать, що однією з причин виникнення порушення облітерації вагінального відростка очеревини є гормональний дисбаланс в антенатальному періоді. Зміни гормонального фону впливають на наявність гладко-м'язових елементів вагінального відростка очеревини, регресія яких повинна призвести до облітерації вагінального відростка очеревини [10]. Тому було звернено увагу на морфологічну структуру вагінального відростка очеревини дітей, які проходили лікування вищевказаних захворювань.

Під час проведення хірургічної корекції проводився забір фрагментів вагінального відростка очеревини для проведення патогістологічного обстеження. З набраного оперативного матеріалу отримували гістологічні зрізи для подальшого морфометричного аналізу. З метою проведення аналізу гістологічних даних було обрано наступні морфометричні критерії: відносна площа м'язової тканини, відносна площа жирової тканини, відносна площа фіброзної тканини, товщина м'язових волокон, площа поперечного перерізу м'язового волокна. З метою оцінки змін в вагінальному відростку очеревини з віком, всіх дітей було поділено на 4 групи: діти першого року життя, діти перших трьох років життя, діти перших п'яти років життя та діти перших семи років життя.

У групу дітей першого року життя увійшло 6 дітей: 5 хлопчиків (83,3%) та 1 дівчинка (16,7%). Морфометричні дані цієї групи наведені в Таблиці № 1.

Таблиця № 1

Морфометричні показники м'язових елементів необлітерованного вагінального паростка очеревини у дітей першого року життя

Морфометричні показники	Хлопчики n=5	Дівчата n=1	P
Відносна площа м'язової тканини, (%)	47,60±0,9	44,17±0,4	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	26,80±0,7	22,89±0,5	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	20,15±0,3	18,40±0,2	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	44,80±0,6	42,50±0,4	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	17321±91,2	16561±87,8	<0,05

У групу дітей перших трьох років життя увійшло 42 дітей: 34 хлопчики (81%) та 8 дівчинок (19%). Морфометричні дані цієї групи наведені в Таблиці № 2.

Таблиця № 2

**Морфометричні показники м'язових елементів
необлітерованного вагінального паростка
очеревини у дітей перших трьох років життя**

Морфометричні показники	Хлопчики n=34	Дівчата n=8	p
Відносна площа м'язової тканини, (%)	51,20±0,5	48,70±0,3	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	28,50±0,9	24,30±0,7	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	24,60±0,6	21,70±0,5	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	49,50±0,9	45,10±0,5	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	18252±93,8	17476±90,4	<0,05

В групу дітей перших п'яти років життя увійшло 66 дітей: 47 хлопчиків (71,2%) та 19 дівчат (28,8%). Морфометричні дані цієї групи наведені в Таблиці № 3.

Таблиця № 3

**Морфометричні показники м'язових елементів
необлітерованного вагінального паростка
очеревини у дітей перших п'яти років життя**

Морфометричні показники	Хлопчики n=47	Дівчата n=19	p
Відносна площа м'язової тканини, (%)	55,40±0,8	51,20±0,6	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	31,80±0,6	29,50±0,5	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	26,20±0,4	24,30±0,3	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	53,20±0,6	49,80±0,5	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	18967±94,6	18012±91,5	<0,05

В групу дітей перших семи років життя увійшло 82 дитини: 57 хлопчиків (69,5%) та 25 дівчат (30,5%). Морфометричні дані цієї групи наведені в Таблиці № 4.

Таблиця № 4

**Морфометричні показники м'язових елементів
необлітерованного вагінального паростка
очеревини у дітей перших семи років життя**

Морфометричні показники	Хлопчики n=57	Дівчата n=25	p
Відносна площа м'язової тканини, (%)	57,40±0,8	54,10±0,7	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	32,70±0,4	31,20±0,2	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	29,10±0,6	26,70±0,5	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	57,20±0,9	53,20±0,4	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	20175±95,9	18945±92,8	<0,05

Проводячи аналіз отриманих результатів, було порівняно морфометричні показники різних вікових груп дітей відповідно їхнього гендеру. Отримані результати чоловічої частини досліджуваної групи наведені в Таблиці № 5 та графічно відображені в Діаграмі № 1 та Діаграмі № 2.

Отримані результати жіночої частини досліджуваної групи наведені в

Таблиці № 6 та графічно відображені в Діаграмі № 3 та Діаграмі № 4

Висновки з дослідження. Підводячи підсумок можна констатувати факт зростання відносної площі м'язових елементів у гістологічних зразках вагінального відростка очеревини як у хлопчиків, так і у дівчаток, паралельно зі зростанням віку дитини. Товщина м'язових волокон та площа поперечного перерізу м'язових волокон вагінального відростка очеревини також зростає синхронно з віком дітей як серед хлопчиків, так і серед дівчаток.

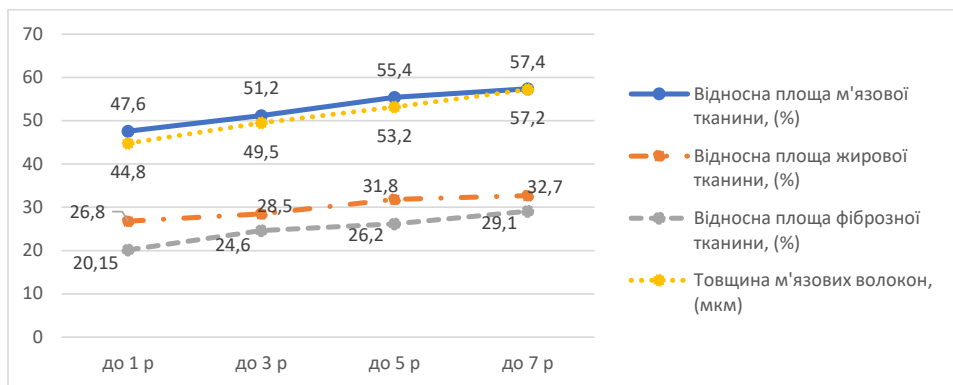
Подібне зростання як м'язових, так і фіброзних елементів гістологічних зразків вказує на неможливість самостійної облітерації вагінального відростку очеревини. Отже, ймовірність самостійної облітерації вагінального відростку очеревини зростає обернено пропорційно зі зростанням віку дитини, тобто чим менший вік дитини, тим більша ймовірність самостійної облітерації вагінального відростку очеревини.

Таблиця № 5

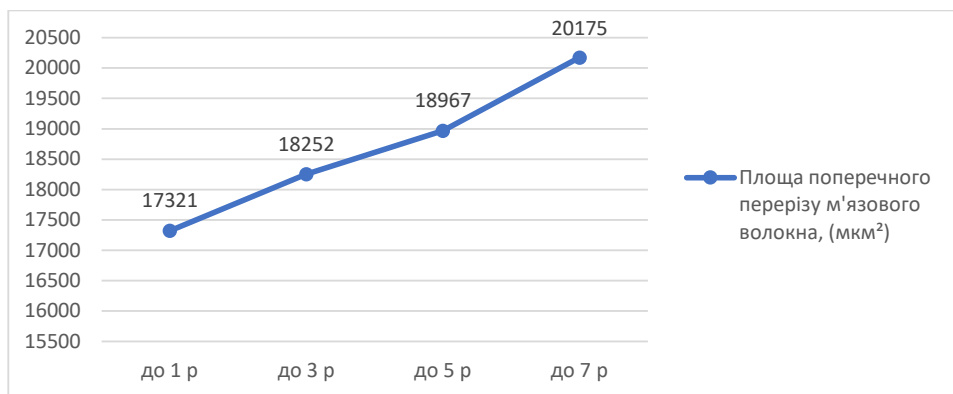
Морфометричні показники м'язових елементів необлітерованного вагінального відростка очеревини у хлопчиків різних вікових груп

Морфометричні показники	Вік пацієнтів			
	До 1 року n=5	До 3 років n=34	До 5 років n=47	До 7 років n=57
Відносна площа м'язової тканини, (%)	47,60±0,9	51,20±0,5	55,40±0,8	57,40±0,8
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	26,80±0,7	28,50±0,9	31,80±0,6	32,70±0,4
p	*	>0,05	<0,05	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	20,15±0,3	24,60±0,6	26,20±0,4	29,10±0,6
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	44,80±0,6	49,50±0,9	53,20±0,6	57,20±0,9
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	17321±91,2	18252±93,8	18967±94,6	20175±95,9
p	*	<0,05	<0,05	<0,05

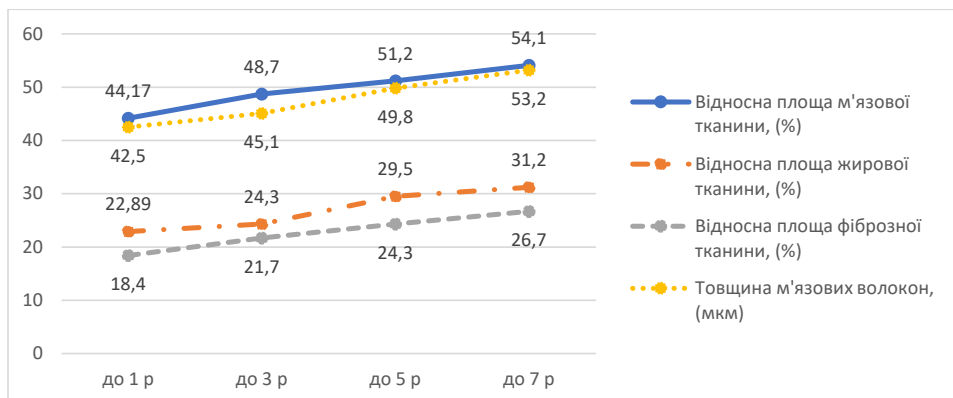
* – достовірність відмінності між показниками у пацієнтів віком до 1 року.



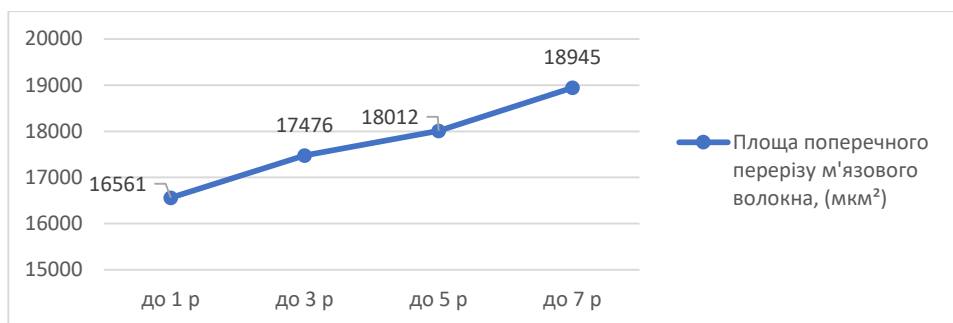
Діаграма № 1. Графічне відображення відносної частки морфологічних елементів гістологічного зразка та товщини м'язових волокон у хлопчиків різних вікових груп



Діаграма № 2. Графічне відображення площі поперечного перерізу м'язового волокна у хлопчиків різних вікових груп



Діаграма № 3. Графічне відображення відносної частки морфологічних елементів гістологічного зразка та товщини м'язових волокон у дівчаток різних вікових груп



Діаграма № 4. Графічне відображення площі поперечного перерізу м'язового волокна у дівчаток різних вікових груп

Морфометричні показники м'язових елементів необлітерованого вагінального відростка очеревини у дівчаток різних вікових груп

Морфометричні показники	Вік пацієнтів			
	До 1 року n=1	До 3 років n=8	До 5 років n=19	До 7 років n=25
Відносна площа м'язової тканини, (%)	44,17±0,4	48,70±0,3	51,20±0,6	54,10±0,7
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Відносна площа жирової тканини, (%)	22,89±0,5	24,30±0,7	29,50±0,5	31,20±0,2
p	*	>0,05	<0,05	<0,05
Відносна площа фіброзної тканини, (%)	18,40±0,2	21,70±0,5	24,30±0,3	26,70±0,5
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Товщина м'язових волокон, (мкм)	42,50±0,4	45,10±0,5	49,80±0,5	53,20±0,4
p	*	<0,05	<0,05	<0,05
Площа поперечного перерізу м'язового волокна, (мкм ²)	16561±87,8	17476±90,4	18012±91,5	18945±92,8
p	*	<0,05	<0,05	<0,05

*- достовірність відмінності між показниками у пацієнтів віком до 1 року.

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 автора у виконання роботи:

Гаврилюк А.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Коноплицький В.С. – ідея, мета, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Baradieva PZh, Zvonkov DA, Ochirov ChB. Uschemlennyye pakhovyie gryizhi u detey. Rossiyskiy vestnik detskoy hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2018;8(1):80-95. [In Russian]
2. Horbatiuk O. Zashchemleni pakhovi hryzhy u novonarodzhenykh i nemovliat. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 2021;11(3(41)):41-5. [In Ukrainian]
3. Baibakov V. Laparoscopic method of correction of bilateral inguinal hernia in children. Hospital Surgery. Journal named by LYa Kovalchuk 2017(4):118-22.
4. Baibakov V. Sposib laparoskopichnoi korektsii neuskладnennykh pakhvynnykh hryzh u ditei. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2017;17(2(58)):79-82. [In Ukrainian]
5. Baibakov VM. Surgical tactics in recurrent inguinal hernias at the children. Wiadomosci Lekarskie. 2020;73(9(2)):2014-6.
6. Baibakov V. Morphological features of drainage systems of the testicle. Klinicheskaia khirurgiia. 2019;86(6):47-52.
7. Baibakov V. Clinical study of morphological changes in the arterial blood supply of the testicle in children. Klinicheskaia khirurgiia. 2019;86(3):46-51.
8. Baibakov V. Anatomico-topografichni osoblyvosti drenaznykh system yaiechka. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2018;18(1(61)):156-61. [In Ukrainian]
9. Baibakov V. Laparoskopichna korektsiia dvostoronnnykh pakhvynnykh hryzh u ditei. Shpytalna khirurgiia Zhurnal imeni LIa Kovalchuka. 2017(4):118-22. [In Ukrainian]
10. Fourie N, Banieghbal B. Pediatric hydrocele: A comprehensive review. Clin Surg. 2017;2:1448.

Колосович Ігор Володимирович,доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри хірургії № 2Національний медичний університет імені О.О. Богомольця kolosovich_igor@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

м. Київ, Україна

Ганоль Ігор Васильович,кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри хірургії № 2,Національний медичний університет імені О.О. Богомольця ganoli@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

м. Київ, Україна

Черепенко Ігор Віталійович,кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри хірургії № 2,Національний медичний університет імені О.О. Богомольця cherepenkohtc1@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-0680-8599>

м. Київ, Україна

Особливості корекції внутрішньочеревної гіпертензії у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту

Вступ. Згідно літературних даних, у 60% хворих з тяжким перебігом гострого панкреатиту відмічається внутрішньочеревна гіпертензія, що веде до розвитку у 30% пацієнтів абдомінального компартмент-синдрому та підвищує рівень летальності до 75%.

Метою дослідження було покращання результатів лікування пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту шляхом удосконалення методів корекції внутрішньочеревної гіпертензії.

Матеріали та методи. Було проаналізовано результати лікування 35 пацієнтів з тяжким гострим панкреатитом, перебіг якого був ускладнений підвищенням внутрішньочеревного тиску. В залежності від обраної лікувальної тактики хворі були розділені на групу порівняння (17 (48,6%) пацієнтів, яким застосовували традиційні підходи у діагностиці та лікуванні внутрішньочеревної гіпертензії) та основну групу (18 (51,7%) хворих, у лікуванні яких застосовували удосконалений етапний підхід).

Результати досліджень та їх обговорення. Застосування запропонованого етапного підходу у лікуванні внутрішньочеревної гіпертензії у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту дає можливість отримати вірогідне зниження рівня внутрішньочеревного тиску вже через 24 год після початку лікування в порівнянні з рівнем при госпіталізації (16,59±0,74 та 15,29±0,77 мм рт.ст., $p<0,05$, відповідно), при цьому нормальні значення показника досягаються на шосту добу терапії (11,82 ± 0,71 мм рт.ст.). При аналізі термінів нормалізації функції кишечника (зниження метеоризму, відходження газів, самостійний стілець) отримана вірогідна різниця в досліджуваних групах, а саме в основній групі зазначені клінічні ознаки були досягнуті протягом першого тижня від початку лікування у 16 (88,9%) хворих, в групі порівняння – у 10 (58,8%) пацієнтів ($\chi^2=4,1$, $p<0,05$).

Висновки. Використання запропонованого етапного підходу у комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит, який супроводжується внутрішньочеревною гіпертензією, дозволило покращити результати лікування даної категорії хворих шляхом зменшення частоти розвитку ускладнень з 52,9% до 16,7% ($\chi^2=4,9$, $p=0,03$) та загальної летальності з 35,3% до 5,6% ($\chi^2=4,7$, $p=0,03$).

Ключові слова: внутрішньочеревна гіпертензія, абдомінальний компартмент-синдром, етапне лікування, гострий панкреатит.

Kolosovych Ihor Volodymyrovych, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Surgery № 2, Bogomolets National Medical University, kolosovich_igor@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>, Kyiv, Ukraine

Hanol Ihor Vasylovych, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Surgery № 2, Bogomolets National Medical University, ganoli@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>, Kyiv, Ukraine

Cherepenko Ihor Vitaliiovich, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Surgery № 2, Bogomolets National Medical University, cherepenkohtc1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0680-8599>, Kyiv, Ukraine

Features of correction of intra-abdominal hypertension in patients with severe course of acute pancreatitis

Introduction. According to literature data, 60% of patients with severe acute pancreatitis have intra-abdominal hypertension, which leads to the development of abdominal compartment syndrome in 30% of patients and increases the mortality rate to 75%.

The aim of the study was to improve the results of treatment of patients with severe acute pancreatitis by improving methods of intra-abdominal hypertension correction.

Materials and methods. The results of treatment of 35 patients with severe acute pancreatitis, the course of which was complicated by increased intra-abdominal pressure, were analyzed. Depending on the selected treatment tactics, the patients were divided into a comparison group (17 (48.6%) patients who were treated with traditional approaches in the diagnosis and treatment of intra-abdominal hypertension) and the main group (18 (51.7%) patients who were treated with improved staged approach).

Results. The use of the proposed staged approach in the treatment of intra-abdominal hypertension in patients with a severe course of acute pancreatitis makes it possible to obtain a probable decrease in the level of intra-abdominal pressure already 24 hours after the start of treatment in comparison with the level at hospitalization (16.59 ± 0.74 and 15.29 ± 0.77 mm Hg, $p < 0.05$, respectively), while normal values of the indicator are reached on the sixth day of therapy (11.82 ± 0.71 mm Hg). When analyzing the terms of the normalization of bowel function (reduction of flatulence, passing gases, independent stool), a probable difference was obtained in the studied groups, namely, in the main group the indicated clinical signs were achieved within the first week from the start of treatment in 16 (88.9%) patients, in in the comparison group – in 10 (58.8%) patients ($\chi^2 = 4.1$, $p < 0.05$).

Conclusions. The use of the proposed staged approach in the complex treatment of patients with severe acute pancreatitis, which is accompanied by intra-abdominal hypertension, made it possible to improve the results of treatment of this category of patients by reducing the frequency of complications from 52.9% to 16.7% ($\chi^2 = 4.9$, $p = 0.03$) and total mortality from 35.3% to 5.6% ($\chi^2 = 4.7$, $p = 0.03$).

Key words: intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome, staged treatment, acute pancreatitis.

Вступ. Підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) залишається актуальною проблемою, що супроводжує гострий панкреатит (ГП). Згідно літературних даних, у 60% хворих з тяжким перебігом ГП відмічається внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ), що веде до розвитку у 30% пацієнтів абдомінального компартмент-синдрому (АКС) та підвищує рівень летальності до 75% [1].

В основі патогенезу підвищення ВЧТ при ГП лежить збільшення об'єму черевного вмісту внаслідок набряку кишечника та клітковини бриж, парезу кишечника, виникнення рідинних утворень (інфікованих та неінфікованих) в черевній порожнині та заочеревинному просторі, гемодинамічні зміни та порушення мікроциркуляції [2]. ВЧГ – це процес, при якому прогресуюче підвищення ВЧТ не компенсується пружністю черевної стінки та призводить до патофізіологічних змін, що включають ниркову дисфункцію, спланхнічну гіпоперфузію, зменшення серцевого викиду та змін в дихальній системі. Згідно класифікації, що була запропонована World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) виділяють 4 ступені ВЧГ [3]. АКС (підвищенням ВЧТ > 20 мм рт.ст.) характеризується поліорганною недостатністю (ПОН) та пов'язаний з високим рівнем смертності (рівень летальності може сягати 80%) [4].

Слід зазначити, що існує велика кількість методик корекції ВЧГ, переважна більшість з яких є інвазивними та потребують загального знеболення, а отже обмежені для використання у хворих з ГП у ранньому періоді захворювання [5]. Також відсутній чітко сформульований алгоритм дій по запобіганню розвитку АКС, який би вирішував питання комплексної корекції ВЧТ в залежності від причини його підвищення (зовнішня, внутрішня), характеру дихання пацієнта (механічна вентиляція, спонтанне дихання) тощо [6].

Метою дослідження було покращання результатів лікування пацієнтів з тяжким перебігом ГП шляхом удосконалення методів корекції ВЧГ.

Методологія та методи дослідження. Дослідження базувалось на результатах обстеження та лікування 35 хворих з тяжким перебігом ГП, які були госпіталізовані до клініки кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця та було ухвалено Комітетом з етики НМУ ім. О.О. Богомольця (08.11.2012, протокол № 6). Усі пацієнти були обстежені в період з 2012 р. по 2021 р. і підписали інформовану згоду на участь у дослідженні та/або лікуванні в клініці

закладу. Діагноз ГП встановлювали за наявності двох з трьох наступних критеріїв: клінічний (верхній абдомінальний біль), лабораторний (перевищення втричі рівня амілази або ліпази сироватки від максимального нормального значення), візуалізаційний (КТ, МРТ, УЗД) критерії.

У дослідження були включені хворі з тяжким перебігом захворювання згідно класифікації ГП, що була запропонована Acute Pancreatitis Classification Working Group (2012), у яких спостерігалось підвищення ВЧТ. Тяжкість перебігу визначали за допомогою шкали АРАСНЕ II (тяжкий перебіг – більше 8 балів). Критеріями виключення були хронічні соматичні захворювання у фазі декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Чоловіків було 62,6%, жінок – 37,4%. Для порівняння отриманих результатів в залежності від обраної діагностичної та лікувальної тактики хворі були розподілені на дві групи: порівняння та основну. До групи порівняння увійшли 17 (48,6%) пацієнтів, яким застосовували традиційні підходи у діагностиці та лікуванні згідно існуючим лікувальним протоколам. До основної групи було включено 18 (51,7%) хворих, у лікуванні яких додатково застосовували запропонований нами етапний підхід у лікуванні ВЧГ. Так, з метою корекції підвищення ВЧТ лікувальні заходи у пацієнтів основної групи були розділені на три етапи. На першому етапі виконували декомпресію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та евакуації патологічного вмісту зі шлунка шляхом встановлення назогастрального зонду, призначали медикаментозну терапію з приводу метеоризму кишечника (антифлатуленти в зонд), проводили пролонговану епідуральну анестезію. У випадку виявлення перипанкреатичних скупчень рідини у ранньому періоді виконували парацентез та дренажування черевної порожнини з правої або лівої здухвинної ділянок, при цьому уникали застосування бандажів, проводили адекватне знеболення та седацію хворих. При застосуванні штучної вентиляції легень проводили корекцію налаштування апарату шляхом зменшення об'єму вдиху та збільшення частоти дихання (піковий тиск вдиху < 30 см вод.ст.). У випадку необхідності застосування другого етапу, виконували оптимізацію системної і регіонарної перфузії шляхом зменшення водного балансу (досягали нульового або негативного балансу). При тривалому парезі кишечника проводили стимуляцію перистальтики за допомогою очисних та сифонних клізм. При виникненні

інфікованих локальних ускладнень ГП виконували їх пункцію та дренивання під контролем УЗД. Зменшували об'єм ентерального зондового харчування (ЕЗХ), розпочинали парентеральне харчування. Третій етап лікування включав відмову від ЕЗХ та застосування лише парентерального введення харчових сумішей, використання лапароліфтингових систем. У випадку відсутності ефекту від запропонованих заходів та утриманні ВЧТ ≥ 20 мм рт.ст. виконували декомпресійну лапаростомію.

Вік хворих коливався від 21 до 85 років (середній вік склав $46,25 \pm 1,12$ роки), середній вік пацієнтів основної групи та групи порівняння склав $46,18 \pm 1,59$ та $46,33 \pm 1,57$ років відповідно, ($p > 0,05$). Оперативне лікування виконувалось у 26 (74,3%) пацієнтів, а саме у 14 (77,8%) пацієнтів основної групи та у 12 (70,6%) пацієнтів групи порівняння, при цьому хворі досліджуваних груп вірогідно не відрізнялись за характером оперативних втручань ($p > 0,05$).

Для оцінки ефективності запропонованого етапного підходу у профілактиці та лікуванні ВЧГ проводили аналіз динаміки ВЧТ, термінів нормалізації функції кишечника, частоти виникнення ускладнень та рівня летальності в досліджуваних групах. Для моніторингу ВЧТ використовували непрямий метод вимірювання тиску у сечовому міхурі (Kron та Iberti, 1984 p.) [7].

Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>). Нормальність розподілу даних перевірялась за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння даних між групами проводилось за допомогою парного t-критерію Стьюдента для непов'язаних вибірок. Порівняння показників в динаміці із застосуванням t-критерію Стьюдента для пов'язаних вибірок. Для порівняння частоти прояву ознак у непов'язаних вибірках використовували критерій "n-1" ксі-квадрат (χ^2) згідно до рекомендацій Campbell (2007) and Richardson (2011). Довірчі інтервали, що наводяться в роботі, будувалися для довірчої достовірності $p=95\%$.

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі показників ВЧТ у досліджуваних групах були отримані наступні результати: в основній групі хворих ВЧГ I ступеня спостерігалась у 6 (33,3%) пацієнтів, II ступеня – у 9 (50%) пацієнтів та III – у трьох (16,7%) пацієнтів; в групі порівняння ВЧГ I ступеня спостерігалась у 6 (35,3%) пацієнтів, II ступеня – у 9 (52,9%) пацієнтів та III – у двох (11,8%) пацієнтів.

Після застосування запропонованого етапного підходу у лікуванні ВЧГ у пацієнтів основної групи було отримано вірогідно зниження рівня ВЧТ вже через 24 год після початку лікування в порівнянні з рівнем ВЧТ при госпіталізації ($16,59 \pm 0,74$ та

$15,29 \pm 0,77$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно), при цьому нормальні значення показника досягались на шосту добу терапії ($11,82 \pm 0,71$ мм рт.ст.).

У хворих групи порівняння, в порівнянні з рівнем ВЧТ при госпіталізації, спостерігалось вірогідне підвищення рівня ВЧТ на першу ($16,38 \pm 0,66$ та $17,26 \pm 0,71$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно) та другу добу ($16,38 \pm 0,66$ та $17,25 \pm 0,77$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно) після початку лікування, а вірогідне зниження рівня даного показника спостерігалось лише на 10 добу від початку терапії ($16,38 \pm 0,66$ та $13,41 \pm 0,95$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно).

При порівнянні рівня ВЧГ в досліджуваних групах спостерігалось вірогідно нижчий ВЧТ у пацієнтів основної групи починаючи з третьої доби від початку лікування ($14,01 \pm 0,68$ та $15,87 \pm 0,55$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно) (рис. 1).

При аналізі термінів нормалізації функції кишечника (зниження метеоризму, відходження газів, самостійний стілець) отримана вірогідна різниця в досліджуваних групах, а саме в основній групі зазначені клінічні ознаки були досягнуті протягом першого тижня від початку лікування у 16 (88,9%) хворих, в групі порівняння – у 10 (58,8%) пацієнтів ($\chi^2=4,1$, $p < 0,05$). Слід зауважити, що всупереч лікуванню у 7 (20%) пацієнтів спостерігалось підвищення ВЧТ в динаміці (максимальні значення ВЧТ досягали 21 мм рт.ст.), що проявлялось погіршенням клінічної картини перебігу захворювання, лабораторних показників, даних інструментальних методів обстеження та призвело до необхідності виконання декомпресійної лапаростомії у двох (11,8%) пацієнтів групи порівняння.

Також отримана вірогідна різниця при порівнянні частоти виникнення ускладнень та летальних випадків, що пов'язані з розвитком та прогресуванням ВЧГ в досліджуваних групах. Так в основній групі ускладнення виникли у трьох (16,7%) хворих

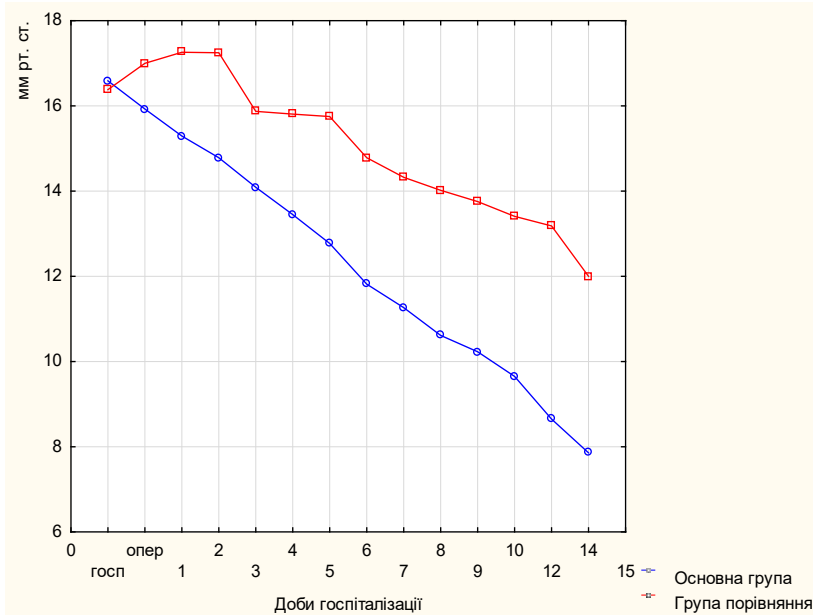


Рис. 1. Тенденція змін середніх значень внутрішньочеревного тиску у хворих на гострий панкреатит в досліджуваних групах

(у двох пацієнтів спостерігалась дихальна недостатність, у одного хворого розвинулась ПОН), в групі порівняння – у 9 (52,9%) хворих (у трьох пацієнтів спостерігалась дихальна недостатність, у 6 – ПОН) ($\chi^2=4,9$, $p=0,03$); летальні випадки в основній групі спостерігались у одного (5,6%) хворого, в групі порівняння – у 6 (35,3%) пацієнтів ($\chi^2=4,7$, $p=0,03$).

Таким чином, ВЧГ є важливим чинником патогенезу ГП, яка відіграє важливу роль у розвитку ПОН та порушеннях мікроциркуляції в органах черевної порожнини і суттєво впливає на прогноз захворювання [8]. Ми повністю підтримуємо рекомендацію WSACS про необхідний протокольний моніторинг ВЧТ для пацієнтів високого ризику, до яких також відносяться хворі з тяжким перебігом ГП [9]. На наш погляд, постійний моніторинг ВЧТ дозволяє вчасно діагностувати ВЧГ, обрати необхідну лікувальну тактику та уникнути розвитку АКС. Разом з тим зрозуміло, що етапність надання допомоги пацієнтам з тяжким ГП, перебіг якого ускладнений розвитком ВЧГ, є умовною. Так, на даний час при лікуванні хворих на ГП в ранню фазу захворювання перевагу надають консервативним методам (за виключенням біліарного панкреатиту). Це пов'язано з даними, згідно яких застосування оперативного лікування в ранні терміни захворювання веде до збільшення кількості ускладнень, летальних випадків та тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі [10]. Також доведено, що ЕЗХ у пацієнтів з тяжким перебігом ГП слід починати якомога раніше (24-48 годин від моменту госпіталізації), що дає можливість знизити частоту інфекційних ускладнень на 24% та смертності на 32% [11]. Однак дотримання

зазначених рекомендацій небезпечно розвитком кишкових ускладнень у вигляді великих залишкових об'ємів у 39% пацієнтів [12]. Використання антифлатуентів у складі суміші для ЕЗХ на першому етапі, зменшення об'ємів суміші та уникнення застосування концентрованих розчинів на другому етапі та перехід на парентеральне харчування на третьому етапі лікування дає можливість уникнути розвитку АКС у даної категорії хворих. Додаткове застосування лапароліфтингових систем на третьому етапі лікування ВЧГ у хворих з тяжким перебігом ГП на наш погляд є перспективним направленням та потребує подальшого дослідження.

Висновки. 1. Внутрішньочеревна гіпертензія є важливим чинником патогенезу гострого панкреатиту, який суттєво впливає на прогноз захворювання.

2. Застосування запропонованого етапного підходу у лікуванні внутрішньочеревної гіпертензії у пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту дає можливість отримати вірогідне зниження рівня внутрішньочеревного тиску вже через 24 год після початку лікування в порівнянні з рівнем при госпіталізації ($16,59 \pm 0,74$ та $15,29 \pm 0,77$ мм рт.ст., $p < 0,05$, відповідно), при цьому нормальні значення показника досягаються на шосту добу терапії ($11,82 \pm 0,71$ мм рт.ст.).

3. Використання у комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит, який супроводжується внутрішньочеревною гіпертензією, запропонованого етапного підходу дозволило покращити результати лікування даної категорії хворих шляхом зменшення частоти розвитку ускладнень з 52,9% до 16,7% ($\chi^2=4,9$, $p=0,03$) та загальної летальності з 35,3% до 5,6% ($\chi^2=4,7$, $p=0,03$).

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування хірургічної патології черевної порожнини та кровообігу». Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Колосович І.В. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Ганоль І.В. – ідея, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Черепенко І.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Smit M, Koopman B, Dieperink W, Hulscher JBF, Hofker HS, van Meurs M, Zijlstra JG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in patients admitted to the ICU. *Ann Intensive Care*. 2020 Oct 1;10(1):130. doi: 10.1186/s13613-020-00746-9.
2. Mancilla Asencio C, Berger Fleiszig Z. Intra-Abdominal Hypertension: A Systemic Complication of Severe Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jun 10;58(6):785. doi: 10.3390/medicina58060785.
3. Caldas BS, Ascensão AMDS. PROTOCOLS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN INTENSIVE CARE UNITS. *Rev Col Bras Cir*. 2020 Jan-Feb;47:e20202378. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20202415.
4. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):688-696. doi: 10.1097/MCC.0000000000000665.
5. Xie Y, Yuan Y, Su W, Qing N, Xin H, Wang X, Tian J, Li Y, Zhu J. Effect of continuous hemofiltration on severe acute pancreatitis with different intra-abdominal pressure: A cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Nov 5;100(44):e27641. doi: 10.1097/MD.00000000000027641.
6. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intrabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek*. 2022;75(2):372-376. PMID: 35307661.
7. Pereira BM. Measurement protocols and intra-abdominal hypertension treatment. *Rev Col Bras Cir*. 2021 Feb 15;48:e20202838. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-6991e-20202838.

8. Qu C, Gao L, Yu XQ, Wei M, Fang GQ, He J, Cao LX, Ke L, Tong ZH, Li WQ. Machine Learning Models of Acute Kidney Injury Prediction in Acute Pancreatitis Patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2020 Sep 29;2020:3431290. doi: 10.1155/2020/3431290.
9. Rajasurya V, Surani S. Abdominal compartment syndrome: Often overlooked conditions in medical intensive care units. *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 21;26(3):266-278. doi: 10.3748/wjg.v26.i3.266.
10. Kolosovych I., Hanol I. Estimation of the Efficiency of Draining of the Abdominal Cavity in the Complicated Course of Acute Pancreatitis. *Surgery. Eastern Europe.* 2022;11(1): 10-18. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.1.002>
11. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV. Enteral tube feeding in acute pancreatitis and its complications: *World of Medicine and Biology.* 2021; № 4 (78): 75-9. doi: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-75-79
12. Yasuda H, Kondo N, Yamamoto R, Asami S, Abe T, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y. Monitoring of gastric residual volume during enteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 27;9(9):CD013335. doi: 10.1002/14651858.CD013335.pub2.

*Луць Богдан Васильович,
асистент кафедри онкології,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
dr.lucbogdan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>
Ужгород, Україна*

Комплексне лікування раку прямої кишки

Вступ. Злоякісні новоутворення прямої кишки відносяться до групи лідируючих за поширенням і смертністю серед онкологічних захворювань. У 2018 році в світі було зареєстровано близько 1,8 мільйона нових випадків захворювання колоректальним раком. Благоприємний результат лікування хворих на рак прямої кишки на ранніх стадіях не є складною задачею, так як легко вирішується завдяки тільки хірургічному втручанню. Найбільшою проблемою є лікування хворих на рак прямої кишки пізніх стадій (III і IV). В огляді літератури на підставі даних рандомізованих досліджень різних авторів висвітлено особливості комплексного лікування раку прямої кишки.

Мета роботи. Провести мультицентровий аналіз результатів комплексного лікування раку прямої кишки та його вплив на частоту рецидиву та п'ятирічну виживаність.

Результати дослідження. Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загальної та безрецидивної виживання хворих на місцево поширений рак прямої кишки. Досягнення такої відповіді може дозволити перекласти частину нерезектабельних пухлин у резектабельний стан. Передопераційна хіміопроменева терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію. Така регресія пухлини зі зниженням оцінки категорій T та N порівняно з передопераційними використовується для оцінки клінічної відповіді.

Висновки. Встановлено, що пролонгований курс неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки статистично значно збільшує показники локо-регіонарного контролю. Крім того, зменшення стадії пухлинного процесу може призвести до повної клінічної відповіді. Ці ситуації можуть спостерігатися у 10–30% пацієнтів та можуть бути віднесені до 0 стадії захворювання.

Ключові слова: неoad'ювантна хіміопроменева терапія, пухлинний процес, рак прямої кишки, безрецидивне виживання, локо-регіонарні рецидиви, якість життя.

Luts Bohdan Vasylovych, Assistant of the Department of Oncology of the Uzhgorod National University, dr.lucbogdan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>, Uzhgorod, Ukraine

Comprehensive treatment of rectal cancer

Introduction. Malignant neoplasms of the rectum belong to the group leading in prevalence and mortality among oncological diseases. In 2018, about 1.8 million new cases of colorectal cancer were registered in the world. A favorable outcome of the treatment of patients with rectal cancer in the early stages is not a difficult task, as it is easily solved thanks to only surgical intervention. The biggest problem is the treatment of patients with late-stage (III and IV) rectal cancer. The review of the literature based on the data of randomized studies by various authors highlighted the features of complex treatment of rectal cancer.

Aim. To conduct a multicenter analysis of the results of complex treatment of rectal cancer and its effect on the frequency of recurrence and five-year survival.

Results. Complete or partial clinical response of the tumor to neoadjuvant therapy is a favorable factor that correlates with an increase in the overall and recurrence-free survival of patients with locally advanced rectal cancer. Achieving such a response may allow some of the unresectable tumors to be converted into a resectable state. Preoperative chemoradiotherapy can affect both the volume of viable tumor mass in the wall of the rectum and affected lymph nodes, including causing its complete elimination. Such regression of the tumor with a decrease in the assessment of T and N categories compared to the preoperative ones is used to evaluate the clinical response.

Conclusions. It was established that a prolonged course of neoadjuvant chemoradiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer statistically significantly increases the loco-regional control indicators. In addition, tumor downstaging can lead to a complete clinical response. These situations can be observed in 10–30% of patients and can be classified as stage 0 of the disease.

Key words: neoadjuvant chemoradiotherapy, tumor process, rectal cancer, recurrence-free survival, local/regional recurrences, quality of life.

Вступ. При пухлинних ураженнях низької локалізації (на відстані менше ніж 5 см від анокутанної лінії) обструктивні резекції прямої кишки, при яких потрібно виведення тимчасової або постійної колостоми, створюють значну незручність пацієнтам та знижують рівень якості життя. У цих умовах було запропоновано альтернативну стратегію лікування, що дозволяє уникнути серйозних післяопераційних ускладнень і зберегти оптимальні онкологічні результати [1]. Ця стратегія у хворих з pCR включає повне локальне висі-

чення по всій товщині раніше визначеної пухлини (full-thickness local excision – FTLE) або активне динамічне спостереження за пацієнтами, у яких не виконувалося хірургічне втручання (також відоме, як стратегія активного спостереження. Wait).

Альтернативна стратегія лікування Watch and Wait була запропонована пацієнтам із cCR після закінчення курсу хіміопроменевої терапії (ХІПТ) [2]. Вищеописана стратегія ведення хворих на місцевопоширений рак прямої кишки (МПРПК) має ряд переваг таких, як вико-

нання органозберігаючої операції з ще більш низькою частотою післяопераційних ускладнень та практично відсутністю дисфункціональних порушень з боку органів сечовидільної та шлунково-кишкової систем [3]. Тим не менш, включення пацієнтів до групи Watch and Wait вимагає наявності у хворих ефекту лише на рівні cCR після закінчення передопераційного курсу ХПТ, оскільки у разі, найімовірніше, виявляється повний лікувальний патоморфоз [4]. Дана група пацієнтів на жаль має потенційний ризик розвитку локорегіонарних рецидивів через збереження залишкової пухлини (тільки мікроскопічно обумовленої) як у стінці прямої кишки, так і в регіонарних лімфатичних вузлах. З цієї причини група пацієнтів Watch and Wait залишається під дуже строгим динамічним спостереженням та перебуває у групі ризику розвитку місцевого рецидиву [5].

Мета роботи. Провести мультицентровий аналіз результатів комплексного лікування раку прямої кишки та його вплив на частоту рецидиву та п'ятирічну виживаність.

Результати досліджень. Комплексне лікування, що включає неоад'ювантну променево-хіміотерапію в комбінації з хіміотерапією, що базується на використанні фторпіримідинів як радіосенсибілізатора, з подальшою операцією та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих на місцево поширений рак прямої кишки (МППК) [16].

У дослідженні EORTC 22921 [6] було рандомізовано 1011 пацієнтів з резектабельним дистальним раком прямої кишки (РПК) T3-4 на 4 групи: у групу А були включені пацієнти, які отримали променево-хіміотерапію з подальшим хірургічним втручанням (n=252), у групу Б – пацієнти з наступним оперативним втручанням (n=253), в групу В – пацієнти, які отримали променево-хіміотерапію з подальшим хірургічним втручанням і ад'ювантну хіміотерапію 4 курси (n = 253), в групу Г – пацієнти, які отримали ХПТ, оперативне втручання (n = 253). Променева терапія проводилася в режимі класичного фракціонування, разова вогнищева доза (РВД) 1,8 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) 45 Гр, 5 разів на тиждень за 25 сеансів. Результати дослідження показали, що не було виявлено достовірного взаємозв'язку між впливом передопераційного та післяопераційного лікування на загальне або безрецидивне виживання (p=0,43 та p=0,50 відповідно). П'ятирічна загальна виживаність складала 64,8% у двох групах (А та В), де була проведена передопераційна променево-хіміотерапія, та 65,8% у двох групах (Б та Г), де була проведена передопераційна ХПТ. Криві виживання достовірно не відрізнялися (p=0,84). Відношення ризиків (ВР) показників смертності у групах передопераційної ХПТ у порівнянні з групами передопераційної променево-хіміотерапії складало 1,02 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,83-1,26). Показники 5-річного загального виживання склали 63,2% у двох групах (А і Б), які не отримували ад'ювантну хіміотерапію, і 67,2% у двох групах (В і Г), які отримували ад'ювантну хіміотерапію (p=0,12). ВР показників смертності у групах, отримали і не отримали ад'ювантну хіміотерапію, становив 0,85 (95% ДІ 0,68-1,04). П'ятирічні показники безрецидивного виживання склали 54,4% у двох групах (А та В)

передопераційної променево-хіміотерапії та 56,1% у двох групах (Б та Г) передопераційної ХПТ, криві частоти безрецидивного виживання достовірно не відрізнялися (p=0,52).

Відношення ризиків показників безрецидивного виживання у групах передопераційної ХПТ у порівнянні з групами передопераційної променево-хіміотерапії склали 0,84 (95% ДІ 0,78-1,13). 5-річна частота безрецидивного виживання складала 52,2% у групах (А та Б) без ад'ювантного лікування та 58,2% у групах (В та Г) з ад'ювантним лікуванням (p=0,13) з ВР 0,87 (95% ДІ 0,72-1,04) для ад'ювантної хіміотерапії порівняно з відсутністю ад'ювантної хіміотерапії. Показники частоти розвитку локального рецидиву протягом 5 років після операції у групі А склали 17,1% (95% ДІ, від 12,3 до 21,9), у групі Б – 8,7% (95% ДІ, 4,9 -12,6), в групі В – 9,6% (95% ДІ, 5,7-13,5) та у групі Г – 7,6% (95% ДІ, 4,2-11,0), p=0,002 для порівняння між групою, яка отримувала тільки передопераційну променево-хіміотерапію, та трьома іншими групами.

У дослідженні FFCD 9203 (Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive) [7] були отримані аналогічні результати. Це дослідження включило 773 хворих на РПК з локалізацією пухлини в дистальному відділі прямої кишки з клінічною стадією T3-4NxM0, рандомізованих у 2 групи: до групи А були включені пацієнти, які пройшли передопераційний курс променево-хіміотерапії в 45 Гр, та до групи Б – пацієнтів пройшли передопераційний курс променево-хіміотерапії з СВД 45 Гр у поєднанні з хіміотерапією (5-FU/LV). Всі пацієнти отримали 4 цикли ад'ювантної хіміотерапії з 5-FU. Не було виявлено відмінностей між групами у частоті виконання сфінктерзберігаючих операцій (p=0,837), але у групі з передопераційною ХПТ було зареєстровано більш високий рівень повної патоморфологічної відповіді (pCR) (11,4% проти 3,6%, p<0,0001) та нижча 5-річна частота місцевих рецидивів (8,1% проти 16,5%, p=0,004) порівняно з групою з передопераційною променево-хіміотерапією. У показниках загальної виживання відмінностей між групами був (67,9% проти 67,4%; p=0,684). ВР смерті при ХПТ порівняно з променево-хіміотерапією без хіміотерапії становило 0,96 (95% ДІ 0,73-1,27).

У 2015 році були надані фінальні результати мультицентрового РД The German CAO/ARO/AIO-94 фази III [8], де 1236 пацієнтів рандомізували у дві групи: як контрольну групу (n=623) були включені пацієнти, які отримують стандартне комбіноване лікування, що складається з передопераційної променево-хіміотерапії в СВД 50,4 Гр за 28 фракцій в комбінації з 5-ФУ інфузійно (1000 мг/м² в 1-5 і 29-33 дні променево-хіміотерапії) з наступним хірургічним втручанням через 5-6 тижнів після закінчення ХПТ та чотирьма циклами болісного введення фторурацилу (500 мг та 29 дні); у досліджуваній групі (n=613) були пацієнти, які отримують передопераційну променево-хіміотерапію з СВД 50,4 Гр за 28 фракцій у комбінації з 5-ФУ інфузійно (250 мг/м² у 1-14 та 22-35 дні) та оксаліплатин (50 мг/м² 1, 8, 22 і 29 дні) з наступним хірургічним втручанням через 5-6 тижнів після закінчення ХПТ і 8 циклами оксаліплатину (100 мг/м² в 1 та 15 дні), лейковарину (400 мг/м² в

1 та 15 дні) ФУ інфузійно (2400 мг/м² в 1-2 та 15-16 дні). Результати дослідження були такими: медіана спостереження склала 50 місяців (діапазон 38-61), 3-річна безрецидивна виживання склала 75,9% (95% ДІ 72,4-79,5) у досліджуваній групі та 71,2% (95% ДІ 67,6-74,9) у контрольній групі (ВР 0,79, 95% ДІ 0,64-0,98; $p=0,03$). Патоморфологічна відповідь (урT0N0) була зареєстрована у 104 (17%) із 596 оперованих пацієнтів у досліджуваній групі та у 81 (13%) із 615 оперованих пацієнтів у контрольній групі (ВР 1,41, 95% ДІ 1,03-1,94 $p = 0,031$). Загалом у досліджуваній групі померли 96 пацієнтів, а у групі контролю – 106 (ВР 0,96, 95% ДІ 0,72-1,26), а 3-річна загальна виживання становила 88,7% (95% ДІ 86,0-91,3) у досліджуваній групі та 88,0% (95% ДІ 85,3- 90,7) у контрольній групі. 3-річна частота місцевого та локального контролю після хірургічного втручання склала 2,9% (95% ДІ 1,5-4,3) у досліджуваній групі та 4,6% (95% ДІ 2,9-6,4) у групі контролю. 3-річна частота віддаленого прогресування склала 18,5% (95% ДІ 15,2-21,7) у досліджуваній групі та 22,4% (95% ДІ 19,1-25,8) у контрольній групі. Третій або вище ступінь ранньої токсичності був зафіксований у 144 (24%) із 607 пацієнтів у досліджуваній групі та у 128 (20%) із 625 пацієнтів у групі контролю. Випадки токсичності 3 ступеня або вище з боку шлунково-кишкового тракту були зареєстровані у 125 (21%) із 607 пацієнтів, які отримували ХПТ на основі фторурацилу та оксаліплатину, проти 94 (15%) із 625 пацієнтів у групі контролю. Летальні наслідки, пов'язані з лікуванням, мали місце у 4 (<1%) пацієнтів у досліджуваній групі та у 2 (<1%) пацієнтів у групі контролю. З 607 пацієнтів, які отримували хіміопроменеву терапію з фторурацилом і оксаліплатином, побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, призвели до переривання променевої терапії у 59 (10%) пацієнтів, зниження дози променевої терапії у 19 (3%) пацієнтів та одночасного зниження дози хіміо-терапії у 92 (15%) пацієнтів.

З 625 пацієнтів, які отримували хіміопроменеву терапію з 5-фторурацилом, у 42 (7%) пацієнтів було перервано ХПТ, у 16 (3%) пацієнтів було знижено сумарну дозу променевого впливу, і у 131 (21%) пацієнта також було знижено дозу хіміотерапевтичних препаратів. У дослідженні Polish Colorectal Study Group [9] було рандомізовано 515 пацієнтів МПРПК на 2 групи: перша група (основна) складалася з пацієнтів, що пройшли короткий курс променевої терапії (ККПТ) у РОД 5 Гр до СВД 25 Гр за 5 днів з наступним 3 циклами консолідуєючий хіміотерапії в режимі FOLFOX4. Друга група (група контролю) складалася з пацієнтів, які пройшли пролонгований курс хіміопроменевої терапії (ПКХПТ) з РОД 1,8 Гр до СВД 50,4 Гр за 28 фракцій, одночасно з оксаліплатином, 5-фторурацилом та лейковорином ($n=254$). Інтервал між завершенням променевої терапії/хіміотерапії та операцією становив близько 6 тижнів в обох групах. Результати показали, що виникнення 3-4 ступеня ранньої токсичності в обох групах були рівними $p=0,547$. Частота R0 резекції склала 77% (95% ДІ 72 -82) в основній групі і 71% (95% ДІ 65 -76) у групі контролю, $p=0,07$ при відношенні шансів 1,42 (95% ДІ 0,96 -2,12). Частота pCR в основній групі склала 16% групи контролю цей показник склав 12%, $p=0,17$.

Медіана спостереження становила 35 місяців. 3-річна загальна виживання та виживання без прогресування (ВБП) в основній групі та у групі контролю склали 73% проти 65% (ВР = 0,73, 95% ДІ 0,53-1,01, $P=0,046$) та 53% проти 52% (ВР = 0,96, 95% ДІ 0,75-1,24, $p = 0,85$), відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування склала 22% проти 21% (ВР відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування склала 22% проти 21% (ВР відповідно. Частота локорегіонарного рецидиву та частота віддаленого метастазування склала 22% проти 21% (ВР = 1,04, 95% ДІ 0,67-1,38, $p = 0,82$) і 30% проти 27% (ВР = 1,21, 95% ДІ 0,59-1,15, $p = 0,25$), відповідно.

Цікавим та дискутабельним залишається питання щодо вибору препаратів фторпіримідинового ряду для Н ХПТ при МПРПК. У 2011 році в дослідженні ASCO NASBP R-04 [10] було вперше проведено порівняння впливу 5-ФУ та капецитабіну в передопераційній хіміопроменевій терапії хворих на рак прямої кишки. Його результати показали відсутність значних відмінностей у частоті pCR (18,8% проти 22,2% відповідно, $p=0,12$) та у частоті променевих ушкоджень третього та четвертого ступеня (11,2% та 10,8% відповідно, $p= 0,86$ між 5-FU та капецитабіном), що підтверджує можливість альтернативного використання капецитабіну в рамках передопераційної хіміопроменевої терапії МПРПК.

Опубліковане багатоцентрове РДІІІ фази (Rectum III) [11] також підтвердило ефективність капецитабіну в ад'ювантній та неoad'ювантній хіміо- та хіміопроменевій терапії у хворих на МПРПК. Його результати показали, що при порівнянні протипухлинної ефективності капецитабіну та 5-ФУ не було отримано статистично значущих відмінностей у 3-річних показниках ВБП (75% (95% ДІ 68–81) проти 67% (95% ДІ 59–73), $p =0,07$) і частоті розвитку місцевих рецидивів (6% і 7%, $p=0,67$), але при цьому в групі капецитабіну частота віддаленого метастазування склала 19% (37 пацієнтів) проти 28% (54 пацієнта), відповідно $p = 0,04$. Показники 5-річної загальної виживання у хворих, які отримали капецитабін, були вищими ніж у групі 5-ФУ, і склали 76% (95% ДІ 67-82) проти 67% (95% ДІ 58-74); $p=0,05$. Таким чином,

Дослідження Sung Uk Lee et al. [12] були представлені результати лікування пацієнтів МПРПК, які пройшли ПКХПТ у комбінації з пероральним прийомом капецитабіну (капецитабін 825 мг/м² двічі на день протягом усього періоду променевої терапії) та іринотекану (40 мг/м² щотижня протягом 5 тижнів поспіль). Результати дослідження показали, що частота зменшення пухлинного процесу зафіксована у 44,1% у групі капецитабіну та у 48,6% випадків у групі капецитабіну/іринотекану ($p=0,538$). Частота патоморфологічного регресу пухлини 3 та 4 ступеня після ПКХПТ склала 28,6% у групі капецитабіну та 37,5% у групі капецитабіну/іринотекану ($p=0,247$). Не було виявлено достовірних відмінностей між двома групами у показниках 5-річного локального контролю (91,7% проти 92,5%; $p=0,875$), безрецидивної виживання (80,8% проти 77,2%; $p=0,685$) та загальної виживання (88,4% проти 90,4%; $p=0,723$).

Додавання комбінації оксаліплатину та капецитабіну в режим НХПТ було вивчено у РД Jiao et al [13]. 206 пацієнтів були рандомізовані у дві групи: у першій групі (експериментальна група, n=103) були пацієнти, які отримували оксаліплатин та капецитабін у комбінації з променевою терапією, та у другій (контрольна група, n=103) – пацієнти, які отримували капецитабін у комбінації з променевою терапією. Всі пацієнти були оперовані через 6-10 тижнів після закінчення курсу ХПТ і надалі отримували 6-8 курсів ад'ювантної хіміотерапії в режимі mFOLFOX6. Результати були наступними: трирічне загальне виживання в експериментальній та контрольній групі становило 90,29% проти 86,41% ($p>0,05$) відповідно, а трирічне безрецидивне виживання становило 80,58% проти 69,90% ($p>0,05$) відповідно. Частота pCR склала 23,30% та 19,42% відповідно, $p = 0,497$. Показники 3-річного локального контролю були 4,85% проти 5,83% ($p=0,694$), а показники 3-річного віддаленого метастазування становили 16,50% та 28,16% відповідно ($p=0,045$). Токсичність 3-4 ступеня з боку шлунково-кишкового тракту спостерігалася у 17 хворих (16,50%) у експериментальній групі порівняно з 7 хворими (6,80%) у контрольній групі, $p=0,03$. Крім того, показники загальної ранньої токсичності 3-4 ступеня показали значну різницю між групами порівняння – 21,36% в експериментальній групі та 10,68% у групі контролю ($p=0,037$). 50%) в експериментальній групі порівняно з 7 хворими (6,80%) у контрольній групі, $p=0,03$. Крім того, показники загальної ранньої токсичності 3-4 ступеня показали значну різницю між групами порівняння – 21,36% в експериментальній групі та 10,68% у групі контролю ($p=0,037$).

Дослідження OIGIT-01 фази II [14] продемонстрували результати триетапного принципу передопераційного лікування хворих на МПРПК. На першому етапі проводилася індукційна хіміотерапія капецитабіном у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів. На другому етапі проводилася ПКХПТ з РОД 1,8 Гр до СВД 40,5 Гр і до 54 Гр при пухлинах T4 в комбінації з капецитабіном (825 мг/м² двічі на дні променевої терапії), але в 3 етапі – два курси консолідуючої хіміотерапії капецитабіном у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів. Пацієнти були прооперовані через 2 тижні після закінчення хіміотерапії, що консолідує. 3 курси ад'ювантної хіміотерапії (капецитабін у дозі 1250 мг/м² у два прийоми з інтервалом 12 годин, 14 послідовних днів) призначалися через 4-6 тижнів після проведеного оперативного втручання, pCR був зафіксований у 17,5% хворих, але сума вузлів та розміру пухлинного процесу становили 77,7% та 79,3% відповідно. Медіана спостереження становила 55 місяців, і цей період в 1 (1,6%) пацієнта розвинувся локальний рецидив. П'ятирічне безрецидивне виживання та загальне виживання склали 64,

Відповідно до рекомендацій National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Н ХПТ з наступним ТМЕ в даний час рекомендується як стандарт лікування хворих на МПРПК.

Коли частота локорегіонарних рецидивів була знижена до 4–8%, 5-річні показники виживання без ознак прогресування хвороби при МПРПК залишаються невисокими – 60%. Серія рандомізованих досліджень (проаналізовано віддалені показники у пацієнтів з і без pCR, включених до досліджень, представлених у 27 статтях у PubMed, Medline та Embase, заснованих на 17 різних базах даних) продемонструвала, що у пацієнтів з pCR після Н ХПТ було досягнуто найвищих показників 5-річного виживання без ознак хвороби порівняно з пацієнтами, у яких pCR не була досягнута (83,3% проти 65,6% ВР 0,44; 95% ДІ 0,34-0,57; $p<0,0001$) [15].

Повна або часткова клінічна відповідь пухлини на проведену неoad'ювантну терапію є сприятливим фактором, що корелює зі збільшенням показників загальної та безрецидивної виживання хворих на МПРПК. Досягнення такої відповіді може дозволити перекласти частину вихідно нерезектабельних пухлин у резектабельний стан. Передопераційна хіміопроменева терапія може вплинути як на обсяг життєздатної пухлинної маси в стінці прямої кишки, так і в уражених лімфатичних вузлах, у тому числі викликавши її повну елімінацію. Така регресія пухлини зі зниженням оцінки категорій Т та N порівняно з передопераційними використовується для оцінки клінічної відповіді [16]. Зменшення розмірів пухлини стали розглядати як ознаку її радіочутливості та важливого прогностичного фактора, що корелює з показниками виживання онкологічних хворих.

Метою наступних клінічних досліджень було збільшення частоти досягнення повної клінічної та патоморфологічної відповіді пухлини шляхом додавання нових протипухлинних препаратів до схем НХПТ.

У рандомізованому дослідженні (РД) II фази Grupo Cáncer de Recto III [17]. 108 пацієнтів з МПРПК були розділені на 2 групи: група А (n = 52), в якій пацієнтам проводили курс ХПТ з подальшою операцією через 5-6 тижнів після його закінчення та 4 циклами ад'ювантної хіміотерапії в режимі CAPOX та група Б (n= 56), пацієнтам якої проводили 4 курси індукційної хіміотерапії в режимі CAPOX з наступною ХПТ та оперативним втручанням через 5-6 тижнів. Частота досягнення pCR становила 13% групи А і 14% групи Б, $p=0,94$, частота виконання R0 резекції – 87% проти 86%, відповідно, $p=0,40$. Частота зниження стадії пухлинного процесу (визначається як нижча патологічна стадія pT порівняно з клінічною стадією cT до лікування) склала 58% і 43% $p=0,13$, відповідно. При середньому періоді спостереження 22 місяці 18-місячні показники виживання без прогресування (ВБП) склали 82% (95% ДІ, від 65% до 91%) для групи А та 76% (95% ДІ, від 61% до 86%) для групи Б. 18-місячні показники загальної виживаності склали 89% (95% ДІ, від 76% до 96%) та 91% (95% ДІ, від 79% до 96%) для груп А та Б, відповідно. У шести пацієнтів у групі А було зафіксовано прогресування захворювання, у групі Б – у 11 пацієнтів, $p=0,248$. R. Glynne-Jones et al [18] представив результати рандомі-

зованого дослідження III фази, в рамках якого 113 хворим на МПРПК було проведено курс неoad'ювантний ХПТ з наступним оперативним втручанням. Після виконання хірургічного етапу лікування пацієнти були рандомізовані на дві групи: в одну, групу дослідження, увійшли 54 хворих, яким після виконання хірургічного втручання проводили від 2 до 6 циклів ад'ювантної хіміотерапії за схемою CAPOX. До групи контролю увійшли 59 хворих, яким не проводилася ад'ювантна хіміотерапія. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими. Результати дослідження показали, що трирічна виживання без прогресування групи дослідження склала 78% проти 71% групи контролю, $p=0.56$, ВР 0,80 (95% ДІ від 0,38 до 1,69). Показники трирічного загального виживання склали 89% проти 88%, відповідно, $p=0,75$, ВР 1,18 (95% ДІ від 0,43 до 3,26). З урахуванням невеликої кількості включених пацієнтів, що спостерігаються поліпшення в показниках загальної виживання і виживання без прогресування не було статистично значущими.

Обговорення. Стандартом комплексного лікування у хворих на резектабельний рак прямої кишки II-III стадії є проведення короткого передопераційного курсу дистанційної променевої терапії (ККПТ) з РОД 5 Гр до СВД 25 Гр, або пролонгованого курсу хіміопроменевої терапії (ПКХПТ) з РОД 1,8- СВД 50,4-50 Гр за 28/25 фракцій, у комбінації з фторпіримідинами з наступним оперативним втручанням.

Хоча ККПТ і ПКХПТ використовується паралельно вже понад 20 років, залишається незрозумілим, який режим передопераційної променевої терапії забезпечує кращі показники локорегіонарного контролю та покращує віддалені результати. Два мета-аналізу [19, 20] показали, що з точки зору частоти виконання сфінктер-зберігаючих операцій, показників локального контролю, гострої токсичності III-IV ступеня, частоти резекції R0 і частоти зниження стадії захворювання ККПТ так само ефективний, як і ПКХПТ лікування хворих на МПРПК.

У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКИ) Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 326 пацієнтів були рандомізовані у дві групи: 163 пацієнти були віднесені до групи ККПТ та 163 хворих – до групи ПКХПТ. Медіана спостереження за пацієнтами становила 5,9 років (діапазон від 3,0 до

7,8 років). Трирічні показники частоти місцевого рецидиву склали 7,5% для ККПТ та 4,4% для ПКХПТ (ВР 3,1 95% ДІ від -2,1 до 8,3; $p=0.24$). При дистальній локалізації пухлини (<5 см) у 6 (12,5%) з 48 хворих у групі ККПТ та у 1 (3,22%) з 31 хворого у групі ПКХПТ спостерігався локальний рецидив ($p=0,21$). П'ятирічна частота віддаленого метастазування склали 27% групи ККПТ і 30% групи ПКХПТ (log-rank $p=0,92$; ВР для ПКХПТ щодо ККПТ, 1,04; 95% ДІ, 0,69-1,56). Загальна 5-річна виживання становила 74% групи ККПТ і 70% групи ПКХПТ (log-rank $p=0,62$; ВР, 1,12; 95% ДІ, 0,76-1,67). Відмінності у показниках частоти пізньої токсичності у групах порівняння були статистично незначні (оцінку токсичності, що виникла внаслідок променевої терапії, проводили за стандартами RTOG/EORTC). Токсичність 3 і 4 ступінь була зареєстрована у 5,8% хворих групи ККПТ і 8,2% групи ПКХПТ, $p=0,53$. Тим не менш, в іншому РКД, результати якого були опубліковані Latkauskas et al. [62] у 2017 році, було зроблено порівняння п'ятирічних результатів у групах ПКХПТ ($n=72$) та ККПТ ($n=68$). Дані дослідження свідчать, що показники 5-річного безрецидивного виживання склали 67% і 45%, відповідно, ($p=0,013$), а 5-річного загального виживання – 79% і 62%, відповідно ($p=0,015$). Інтерпретуючи дані дослідження, можна сказати, що показники 5-річного загального виживання та локального контролю статистично достовірно вищі у групі ПКХПТ, ніж у групі ККПТ.

Засновник методики Watch and Wait професор з Бразилії Ангеліта Хабр-Гама в 2004 році вперше представила особливості результатів лікування 71 хворого на рак прямої кишки. Набір до групи активного спостереження проводився з 1991 року, і у 2011 році кількість спостережуваних зросла до 90 пацієнтів. У 2014 році було опубліковано віддалені результати лікування хворих, які перебувають у групі активного спостереження. Частота локальних рецидивів становить 31% при медіані спостереження 60 місяців. Показники 5-річного безрецидивного виживання склали 69%, частота віддаленого метастазування склала 14%. Показники 5-річного загального виживання та безрецидивного виживання склали 91% та 68% відповідно.

Міжнародне багаточентрове реєстраційне дослідження IWWD (International Watch & Wait Database) [21] представило результати активного спостереження 880 пацієнтів. Медіана спостереження становила 3,3 року (95% ДІ 3,1-3,6). Дворічна частота розвитку локорегіонарних рецидивів становила 25,2% (95% ДІ від 22,2 до 22,5%), 97% локальних рецидивів виявили у стінці кишечника. Віддалені метастази були діагностовані у 71 (8%) із 880 пацієнтів. Показники 5-річного загального виживання досягли 85% (95% ДІ 80,9-87,7%), а 5-річна безрецидивна виживання склала 94% (95% ДІ 91-96%).

Висновки.

1. Вище описані рандомізовані дослідження довели, що пролонгований курс неoad'ювантної хіміопроменевої терапії хворих на МПРПК статистичний значно збільшує показники локорегіонарного контролю. Крім того, зменшення стадії пухлинного процесу може призвести до повної клінічної відповіді (cCR)

(визначається як відсутність раніше клінічно виявленої первинної пухлини) або pCR (визначається як відсутність життєздатних пухлинних клітин після повного патологічного дослідження віддаленого макропрепарату, pT0N0M0). Ці ситуації можуть спостерігатися у 10–30% пацієнтів та можуть бути віднесені до 0 стадії захворювання.

2. Неоад'ювантну променеви терапію в комбінації з хіміотерапією, що базується на використанні фторпі-

римідинів як радіосенсибілізатора, з наступною радикальною операцією в об'ємі тотальної мезоректумектомії та ад'ювантною хіміотерапією можна назвати сучасним стандартом лікування хворих з місцеворозповсюдженим раком. Однак після оперативного втручання у хворих на НХПТ значно збільшується ризик розвитку післяопераційних ускладнень, таких, як тривала дисфункція сечовидільної системи, статевих органів та анальних сфінктерів.

Інформація про конфлікт інтересів. Відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автор не отримував ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи. Автором робота виконана самостійно.

ЛІТЕРАТУРА

- Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *Journal of British Surgery*. 2010 Dec;97(12):1752-64.
- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U, e Sousa Jr AH, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery*. 2004 Oct;240(4):711.
- Beets-Tan RG, Leijtens J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Clin Oncol*. 2011;29:4633-4640.
- Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Diseases of the colon & rectum*. 2010 Dec 1;53(12):1692-8.
- Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2006 Oct;10(10):1319-29.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results—EORTC 22921. *Journal of clinical oncology*. 2005 Aug 20;23(24):5620-7.
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois É, Maurel J, Seitz JF. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of clinical oncology*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology*. 2009 Nov 11;27(31):5124.
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Olędzki J, Kuśnierz J, Zając L, Bednarczyk M. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology*. 2016 May 1;27(5):834-42.
- Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of oncology*. 2007 Feb 1;18(2):299-304.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2012 Jun 1;13(6):579-88.
- Lee SU, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, Kim MJ, Kim TH, Park JW, Oh JH. Comparison of two preoperative chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: capecitabine alone versus capecitabine plus irinotecan. *Radiation Oncology*. 2013 Dec;8(1):1-7.
- Jiao D, Zhang R, Gong Z, Liu F, Chen Y, Yu Q, Sun L, Duan H, Zhu S, Liu F, Wang J. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2015 Dec;27(6):588.
- Golo D, But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Jeromen A, Omejc M, Oblak I, Secerov-Ermenc A, Velenik V. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer—long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. *Radiology and oncology*. 2018 Sep 1;52(3):267-74.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AG, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Blomqvist LK, Fokstuen T. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1;22(1):29-42.
- Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, Singh H, Bansal B, Sripathi LK, Tanwar A. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer—toxicities and response assessment. *Cancer Management and Research*. 2018;10:519.

17. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, Vera R, Escudero P, Maurel J, Marcuello E, Mengual JL. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging–defined, locally advanced rectal cancer: grupo cáncer de recto 3 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Feb 10;28(5):859-65.
18. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Annals of oncology*. 2014 Jul 1;25(7):1356-62.
19. Liu SX, Zhou ZR, Chen LX, Yang YJ, Hu ZD, Zhang TS. Short-course versus long-course preoperative radiotherapy plus delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(14):5755-62.
20. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, Li B. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surgical oncology*. 2014 Dec 1;23(4):211-21.
21. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-45.

Федусяк Василь Ярославович,

хірург,

Комунальне некомерційне підприємство «Центральна міська клінічна лікарня Ужгородської міської ради»

fedysjakvasil1231804@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>

Ужгород, Україна

Сучасний стан етіопатогенезу хронічної венозної недостатності та утворення трофічних виразок

Вступ. В огляді літератури на підставі клінічних та експериментальних досліджень різних авторів висвітлено сучасний погляд на етіопатогенез хронічної венозної недостатності та принципи формування трофічних виразок.

Мета дослідження. Для покращення результатів лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації оцінити сучасний стан етіопатогенезу утворення хронічної венозної недостатності та трофічних виразок.

Результати дослідження: Основними причинами виникнення трофічних виразок є порушення венозного кровообігу, що виникає при варикозній хворобі та посттромбофлебітичному синдромі. У результаті клапанної недостатності підшкірних, пронизних і глибоких вен порушується відток крові з кінцівок, формується хронічна венозна гіпертензія, яка ініціює в наступному ланцюгу патологічних реакцій, що приводить до трофічних змін і виразки. Однією з найбільш частих причин розвитку клапанної недостатності вен нижніх кінцівок є посттромбофлебітичний синдром. На підставі морфологічних досліджень встановлено, що під впливом венозної гіпертензії архітектоніка капілярної мережі піддається значним змінам. Кількість капілярів збільшується, капіляри стають звивистими, такими, що нагадують ниркові клубочки. Ці зміни як правило найбільш виражені в ділянці гомілково-ступневого суглоба. Під дією венозної гіпертензії відбувається переваження венозного русла, венули поступово подовжуються, що призводить до появи телеангіоектазій. Роль ішемії підтверджується значним зниженням парціального тиску кисню в ділянці венозних виразок і в прилеглих до них тканинах. Окрім цього, в зоні венозних виразок знижене всмоктування кисню з крові.

Висновки. Розвиток ХВН проходить по наступній спрощеній схемі: розвиток та прогресування венозної гіпертензії з послідовним розбалансуванням мікроциркуляторного сигнального шляху (системи MFRS і MDS), активізацією макрофагів і клітин ендотелію, дисбалансом між MMP/TIMP, яке призводить до патологічного ремоделювання стінки вени та навколишніх тканин з утворенням венозних виразок.

Ключові слова: хронічна венозна недостатність, мікроциркуляція, трофічні венозні виразки, тромбоз глибоких вен, клапанна недостатність.

Fedusyak Vasyl Yaroslavovych, Surgeon, Communal non-commercial enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Uzhgorod City Council, fedysjakvasil1231804@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>, Uzhgorod, Ukraine

The current status of the etiopathogenesis of chronic venous insufficiency and the formation of trophic ulcer

Introduction. In the review of literature based on clinical and experimental researches of various authors, a modern view on etiopathogenesis of chronic venous insufficiency and the principles of formation of trophic ulcers is highlighted.

Aim. In order to improve the results of treatment of patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation, evaluate the current state of the etiopathogenesis of the formation of chronic venous insufficiency and trophic ulcers.

Results. The main causes of the occurrence of trophic ulcers are the violation of venous blood circulation, which occurs in varicose veins and post-thrombophlebitic syndrome. As a result of valvular insufficiency of subcutaneous, penetrating and deep veins, blood outflow from the extremities is disturbed, chronic venous hypertension is formed, which initiates the next chain of pathological reactions, leading to trophic changes and ulcers. One of the most frequent causes of the development of valvular insufficiency of the veins of the lower extremities is post-thrombophlebitic syndrome. On the basis of morphological studies, it was established that under the influence of venous hypertension, the architecture of the capillary network undergoes significant changes. The number of capillaries increases, the capillaries become tortuous, resembling kidney glomeruli. These changes, as a rule, are most pronounced in the area of the ankle-foot joint. Under the influence of venous hypertension, the venous bed is overloaded, the venules gradually lengthen, which leads to the appearance of telangiectasias. The role of ischemia is confirmed by a significant decrease in the partial pressure of oxygen in the area of venous ulcers and in the tissues adjacent to them. In addition, the absorption of oxygen from the blood is reduced in the area of venous ulcers.

Conclusions. The development of CVI follows the following simplified scheme: the development and progression of venous hypertension with subsequent imbalance of the microcirculatory signaling pathway (MFRS and MDS systems), activation of macrophages and endothelial cells, imbalance between MMP/TIMP, which leads to pathological remodeling of the vein wall and surrounding tissues with the formation venous ulcers.

Key words: chronic venous insufficiency, microcirculation, trophic venous ulcers, deep vein thrombosis, valvular insufficiency.

Актуальність. Варикозно розширені вени – це загальний прояв хронічної венозної недостатності (ХВН) – яка виникає в результаті розтягнення сполучної тканини в стінці вени. При цьому первинна варикозна дилатація з пошкодженням венозних клапанів розвивається внаслідок

варикозного рефлюкса, вторинна – є наслідком перенесеного тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ), рідше – варикотромбофлебіту [11].

Фінальним акордом ХВН – є трофічна венозна виразка, яка виявляється у 2% осіб працездатного віку,

досягаючи 5% випадків у популяції осіб старших за 70 років [10].

Мета роботи. Для покращення результатів лікування хворих на ХВН в стадії декомпенсації оцінити сучасний стан етіопатогенезу утворення ХВН та трофічних виразок.

Результати дослідження. Венозна гіпертензія вражає шкіру і підшкірну клітковину. На ранній стадії дерматиту, що розвивається в результаті венозної недостатності з явищами застою і внаслідок відкладень гемосидерина, відбувається пігментація шкіри, зазвичай по медіальній поверхні нижньої третини кінцівки. Фарбування шкіри спочатку супроводжується свербіжем, потім розвивається мокнучий дерматит, на місці якого за відсутності лікування утворюється хронічна виразка. Зміни клітин шкіри і підшкірних структур утворюють в решті-решт зони гіпоксемії, які характеризуються ліподерматосклерозом і руйнуванням шкіри. Без лікування цей процес постійно прогресує, незважаючи на здавалося б, надмірний регіональний кровоплин [1, 8, 18]. За одною з теорій, причиною виразки при ХВН є накопичення фібрину навколо капілярів у вигляді манжетки, що перешкоджає дифузії кисню та інших метаболітів [5, 20].

Причинами виникнення трофічних виразок є порушення венозного кровообігу, що виникає при варикозній хворобі та посттромбофлебітичному синдромі. У результаті клапанної недостатності підшкірних, пронизних і глибоких вен порушується відток крові з кінцівок, формується хронічна венозна гіпертензія, яка ініціює в наступному ланцюг патологічних реакцій, що приводить до трофічних змін і виразки [12].

Пусковим механізмом розвитку варикозного розширення вен є клапанна недостатність. Слабкість мускулатури венозної стінки і збільшення просвіту вени можуть призвести до відносної недостатності клапана, стулки клапана можуть бути зруйновані попереднім запальним процесом. Недостатність клапанів може виникати також в результаті первинної зміни біохімічних компонентів стінки судини, або внаслідок гемодинамічного перевантаження (набуті або вроджені артеріо-венозні фістули). Неспроможність клапанів призводить до появи рефлюксів відповідно до місця їх виникнення: у великих гирлах поверхневих вен або в пронизних венах. Однією з найбільш частих причин розвитку клапанної недостатності вен нижніх кінцівок є посттромбофлебітичний синдром. Дане захворювання виникає внаслідок тромбозу глибоких вен. Тромбоз викликає наступні гідравлічні ефекти:

1. стає нижче від місця тромбозу з реверсією кровоплину – з глибокої венозної системи в поверхневу з розвитком неспроможності пронизних вен;
2. замісна циркуляція, в основному поверхнева, з розвитком венозної гіпертензії;
3. реканалізація тромбу збільшує тиск у вені із зруйнованими клапанами і ригідними стінками з розвитком стаза.

Безпосередньо після тромбозу відбувається формування глибокої і поверхневої системи замісної циркуляції з реверсією кровоплину і перевантаженням поверхневої венозної системи кінцівки, що супроводжується

набряком. Розвиток венозної гіпертензії і руйнування клапанного апарату призводить до прогресу варикозного розширення поверхневих вен з подальшим розвитком каскаду патологічних реакцій [11,12].

У результаті тривало існуючої флєбогіпертензії збільшується капілярна фільтрація, яка призводить до дисбалансу між гідростатичним і колоїдним осмотичним тиском, формується набряк. Дисфункція ендотелію мікроциркуляторного русла супроводжується трансендотеліальною міграцією лейкоцитів. Наявні на поверхні ендотеліальних клітин адгезивні молекули вибірково зв'язуються з певними типами лейкоцитів (Т-лімфоцитами та макрофагами). Фіксовані в капілярі лейкоцити стають причиною обструкції судини, зниження капілярного кровоплину і розвитку мікронекрозів тканин. Токсичні метаболіти і протеолітичні ферменти, що виділяються з активованих лейкоцитів призводять до розвитку хронічного запалення і безпосередньо впливають на розвиток некрозу шкіри [2, 7, 20, 22].

Крім того екстравазація білка в перивазальний простір призводить до накопичення фібрину в тканинах з утворенням фібринових манжет навколо капілярів, що посилює метаболічні порушення в тканинах, стимулюючи епідермальний некроз [14].

Важливу роль у розвитку ліподерматосклерозу і виразок відіграє артеріоло-венулярне шунтування. Цей процес, що індукується венозною гіпертензією і оклюзією капілярного русла, посилює процес ішемії шкіри і м'язів. На тлі змін при гіпоксії в тканинах у хворих порушується функція периферичних нервових стовбурів, що проявляється розвитком дистальної полінейропатії, яка спричинює несприятливий вплив на клінічний перебіг трофічної виразки [3].

На підставі морфологічних досліджень встановлено, що під впливом венозної гіпертензії архітектоніка капілярної мережі піддається значним змінам. Кількість капілярів збільшується, капіляри стають звивистими, такими, що нагадують ниркові клубочки. Ці зміни як правило найбільш виражені в ділянці гомілково-ступневого суглоба. Під дією венозної гіпертензії відбувається перевантаження венозного русла, вени поступово подовжуються, що призводить до появи телеангіоектазій. Крайній прояв цього процесу – акроангіодерматит, так звана «венозна корона» стопи в ділянці медіальної кісточки [9].

Венозна гіпертензія при тривалій дії призводить до підвищення проникності венозної стінки, що клінічно проявляється набряком у ділянці кісточок, який виникає до вечора і за час нічного відпочинку зникає. Під впливом венозної гіпертензії відбувається збільшення щільності капілярного русла. Капіляри стають дуже звивистими і різного діаметру. Анатомічні зміни створюють функціональні артеріоловенулярні шунти, сприяючи тканинній гіпоксії. Використовуючи радіонуклідний кліренс-метод, встановлено, що з прогресом ХВН у пацієнтів з варикозною хворобою відбувається прискорена елімінація радіофармапрепарата в ортостазі, що пояснюється розвитком артеріоловенулярного шунтування [13].

При подальшому прогресі ХВН капілярна мережа розріджується і дерма піддається склерозу з редукцією

капілярного русла. Крайньою мірою розрідження капілярного русла є так звана, «біла атрофія» шкіри, при якій капілярне русло практично відсутнє, а в ній визначаються численні тромбози і відкладення фібрину [15,19].

Н.Н. Mayrovitz (1993), ґрунтуючись на результатах проведених досліджень, зробив висновок, що зменшення кількості капілярів може сприяти збільшенню припливу крові по судинах, які залишилися, а розширення судин може призводити до зниження швидкості кровоплину. Ці два механізми (функціонуючий і органічний) зустрічаються на різних стадіях ХВН і можуть спостерігатися на різних ділянках мікроциркуляторного русла в одного і того ж хворого. Ймовірно, збільшення припливу крові до зони, що випробовує дію венозної гіпертензії, пов'язано з так званим «ефектом воронки», який виникає, коли організм намагається компенсувати уповільнення кровоплину в капілярах, доставляючи кров до ділянки з порушеною мікроциркуляцією з тією ж об'ємною швидкістю. У капілярах швидкість кровоплину збільшується у міру зменшення їх кількості. При цьому кількість еритроцитів у контрольному об'ємі залишається постійною як при венозному стазі, так і при збільшенні швидкості еритроцитів. Швидкий кровоплин при невеликій кількості капілярів порушує обмін газів і надходження поживних речовин [4].

У міру прогресу ХВН під впливом постійного інтерстиціального набряку відбувається активація фібробластів, що викликає прогресуючий склероз тканин. Морфологічна картина запалення на ділянках ліподерматосклероза представлена лімфоцитарно-макрофагальними інфільтратами навколо капілярів, які утворюють сплетення сосочкового шару дерми. Інфільтрати, у свою чергу, оточені сполучнотканинними волокнами і відкладеннями фібрину. Склерозу піддаються і нижче розташовані тканини. Прогресуючий склероз фасції сприяє атрофії м'язів голілки та їх жирової дистрофії. Розвиваються дегенеративні зміни голілковоступневого суглоба, ахіллового сухожилля і жирової клітковини стопи. У результаті розвивається анкілоз голілковоступневого суглоба з обмеженням тильного згинання. Усі ці чинники погіршують роботу венозної помпи голілки і сприяють прогресу ХВН. Змінені тканини можуть звапнюватися [6, 19].

Р.І. Pappas і співавтори (1999) у проведеному дослідженні показали, що при ліподерматосклерозі підвищується експресія гена, що кодує цей чинник, який є потужним стимулятором склерозу. Припускають, що його виділяють активовані лейкоцити і саме він стимулює фібробласти до синтезу колагену, а як показав у своїх дослідженнях Cheatele T. (1998), саме склероз шкіри виступає основною причиною виникнення венозних виразок, які є термінальною стадією ХВН [16, 18].

Зараз погляди фахівців на патогенез ХВН обговорення отриманих результатів дещо змінилися. Сьогодні прийнято вважати, що в патогенезі трофічних розладів, окрім гіпоксії тканин, при ХВН велику роль відіграє реперфузія, яка виникає після ішемії. Роль ішемії підтверджується значним зниженням парціального тиску кисню в ділянці венозних виразок і в прилеглих до них тканинах. Окрім цього, в зоні венозних виразок знижене всмоктування кисню з крові. При відео

мікроскопії мікроциркуляторного русла в ділянці трофічних порушень у деяких судинах спостерігається значне збільшення часу накопичення і споживання [17]. Неоднорідність перфузії тканини визначає те, що міра гіпоксії міняється з часом і на різних ділянках. Це обумовлено чергуванням ішемії і перфузії [21]. Ушкодження тканини при ішемії і перфузії має різні патогенетичні механізми. При ішемії брак кисню і поживних речовин порушує обмін речовин у клітинах сприяючи накопиченню шкідливих продуктів метаболізму [4]. Перед усім змінюється метаболізм ендотеліальних клітин, у результаті синтезуються медіатори запалення: простагландини, промбоцитарний активуючий чинник – PAF, чинник росту фібробластів – FGF, судинно-ендотеліальний чинник росту – VEGF, тромбоцитарний чинник росту – PGF. При реперфузії ушкодження обумовлене затримкою і активацією великої кількості лейкоцитів. Перші пропозиції про можливий вплив лейкоцитів на прогрес ХВН зробив у своїх дослідженнях С. Moyses et all (1987). Він виявив затримку лейкоцитів у мікроциркуляторному руслі стоп здорових випробовуваних, тривало перебуваючих у вимушеному ортостазі. P.R.S. Thomas, G.B. Nash, J.A. Dprmandy (1988) провели порівняльне дослідження і показали, що затримка лейкоцитів відзначається у хворих з ХВН, у хворих з варикозною хворобою без ХВН і у здорових людей [4, 11].

Досліджуючи патогенез венозних трофічних виразок, у медичній школі лондонського університету, P.D.Coleridge Smith і співавтори (1988), вперше припустили, що затримка лейкоцитів у судинах нижніх кінцівок, яка виникає при венозній гіпертензії, відіграє важливу роль у прогресуванні трофічних порушень і виникненні венозних виразок. Активація лейкоцитів і їх взаємодія з ендотеліальними клітинами дрібних судин, а також їх вихід за межі судинного русла посилюють ушкодження тканин, викликане ішемією. Механізм цього явища вивчений не повністю, але саме він, на думку багатьох авторів, є основною ланкою змін, що відбуваються в мікроциркуляторному руслі при ХВН [23].

Зі збільшенням проникності капілярів починається міграція кристалоїдів, макромолекул (фібриноген) та клітин крові (еритроцити) за межі судини. Фібриноген перетворюється у фібрин, який відкладається у вигляді манжетки навколо капілярів, додатково порушуючи трофіку та оксигенацію тканин [18-20]. На фоні всіх цих змін розвивається інтенсивна реакція зі сторони ендотелію.

Ендотелій судин є основним регулятором функції мікроциркуляторного русла (система регуляції мікроциркуляції, Microvascular Flow Regulating System, MFRS) та реалізує свою роль через синтез ряду аутокринних і паракринних молекул, таких як простагландин 12, тканинний активатор плазміногена (ТАП), оксид азота, тканинний фактор, кофактор ІІ гепарина, тромбомодулін, протеїн С, протеїн S, і т.д., паралельно з ендотелієм регуляторну роль використовують клітини крові – лейкоцити і тромбоцити, які синтезують протизапальні цитокініни, інтегрини, лейкотрієни, фактор активації тромбоцитів і т.д., які часто об'єднуються під назвою мікроциркуляторна захисна система

(Microvascular Defense System, MDS). Таким чином системи MFRS та MDS являються системною мережею, яка постійно синтезує та дезактивує активаторів та інгібіторів, які в свою чергу забезпечують і підтримують міжклітинну комунікацію (сигнальний шлях). В нормі цей сигнальний шлях знаходиться в постійній динамічній рівновазі, та відповідає за фізіологічне відновлення (ремоделювання) венозної стінки. Робота сигнальної системи контролюється генами і може видозмінюватися, налаштовуючись під актуальні запити і потреби судинної системи. Негативні фактори, такі як ішемія, страс, інфекція та інші, порушують злагоджену роботу сигнального шляху, в тому числі через вплив на контролюючі гени, що веде до патологічного ремоделювання та пошкодження тканин [11].

На початкових етапах розвитку ХВН реакція ендотелію на стаз проявляється викидом захисних факторів з антитромботичною та фібрinolітичною активністю, з метою підтримки адекватного венозного мікроциркуляторного дренажа (переважає активність системи MFRS). Але в умовах довготривалої венозної гіпертензії та стаз реакційні можливості ендотелію вичерпуються, динамічна рівновага сигнального шляху зміщується в сторону захисної системи (MDS), і як наслідок виникає запалення [10].

Обговорення. Реалізація загальної відповіді супроводжується зниженням внутрішньоклітинного рівня аденозинтрифосфатаз, активацією фосфоліпази А2 і каскада арахідонової кислоти, активацією лейкоцитів, підвищеною експресією молекул адгезії т(молекула міжклітинної адгезії – І(САМ-1) та молекула адгезії судинного ендотелію – І (VСАМ-1)), протизапальних цитокінів та факторів росту, матриксних металопротеаз (ММП), і тканинних інгібіторів матриксних металопротеаз (ТІММП). Наслідком цих процесів стає взаємодія між макрофагами та ендотелієм, міграція лейкоцитів в інтерстицій та зміни в позаклітинному матриксі (ПКМ). В наступному виникає тромбоз мікросудин, загибель клітин з розвитком шкірних змін, та формуванням трофічних венозних виразок. Діapedез та наступний лізіс еритроцитів призводить до накопичення в тканинах гемоглобіна і гемосидерина, які сти-

мулюють хемотаксис макрофагів, посилюючи пошкодження тканин. І на закінчення, дисбаланс між ММП та ТІММП веде до прогресуючого пошкодження ПКМ, та патологічного ремоделювання тканин. Ця, пов'язана з запаленням активація ММП на даний час рахується одним із основних механізмів виникнення та прогресування ХВН – від ранніх ознак варикозної хвороби вен до важкої хронічної венозної виразки [10].

Клінічні прояви венозної трофічної виразки відбуваються, як правило, у декілька етапів. Спочатку на шкірі гомілки, зазвичай у ділянці медіальної кісточки, формується ділянка гіперпігментації, виникнення якої пов'язане з депонуванням у дермі пігменту гемосидерина (продукт деградації гемоглобіну). Через деякий час у центрі пігментованої ділянки з'являється ущільнена ділянка шкіри яка набуває білястого, лакового вигляду, що нагадує натікання парафіну. Розвивається так звана «біла атрофія» шкіри, яку можна розглядати як перед виразковий стан. Надалі мінімальна травма призводить до виникнення виразкового дефекту, який при своєчасно початому лікуванні досить швидко закривається. Інакше площа і глибина виразки прогресивно збільшуються, приєднується перифокальна запальна реакція м'яких тканин з розвитком гострого індуративного целюліту. Можливе вторинне інфікування з розвитком локальних і системних гнійно-запальних ускладнень. Ряд чинників здійснює істотний вплив на швидкість формування трофічної виразки. Перед усім, це характер патології – при посттромбофлебітичному синдромі виразки утворюються в декілька разів швидше, ніж при варикозній хворобі. Додатковими несприятливими чинниками є надмірна вага, тривалі статичні навантаження і підйом тяжкості, недотримання лікарських приписів [20,22].

Висновки.

1. Розвиток ХВН проходить по наступній спрощеній схемі: розвиток та прогресування венозної гіпертензії з послідуєчим розбалансуванням мікроциркуляторного сигнального шляху (системи MFRS і MDS), активацією макрофагів і клітин ендотелію, дисбалансом між ММП/ТІММП, яке призводить до патологічного ремоделювання стінки вени та навколишніх тканин з утворенням венозних виразок.

Інформація про конфлікт інтересів. Відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автор не отримувал ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи. Автором робота виконана самостійно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ, Miller OF, Margolis DJ, Marston W, Woo K, Romanelli M, Kirsner RS. What's new: Management of venous leg ulcers: Treating venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(4):643-64.
2. Azirar S, Appelen D, Prins MH, et al. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9):CD004177.
3. Beckerle CM. Venous Insufficiency and Lower Extremity Ulcers. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2016;12(4):e179-83.
4. Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(11).
5. Carradice D, Forsyth J, Mohammed A, et al. Compliance with NICE guidelines when commissioning varicose vein procedures. *BJS Open*. 2018;2(6):419- 25. doi: 10.1002/bjs.5.95
6. Chemukha L.M. Patomorfologichni histokhimichni ta imunologichni osoblyvosti vnoznoyi stinky pry varykotromboflebiti u khvorykh z tyazhkyu formamy varykoznoyi khvoroby. [Pathomorphological histochemical and immunological features of the venous wall in varicohrombophlebitis in patients with severe forms of varicose disease] *Klinichna Khirurgiya*. 2014;1(2):59-62. (Ukrainian).

7. Davies AH. The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Adv Ther.* 2019;36(1):5-12. PMID: 30758738 PMID: PMC6824448 DOI: 10.1007/s12325-019-0881-7.
8. Kahn SR, Galanau JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):144-53. PMID: 26780743 PMID: PMC4715836 DOI: 10.1007/s11239-015-1312-5
9. Labropoulos N. How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Adv Ther.* 2019;36(1):13-9. PMID: 30758741 PMID: PMC6824340 DOI: 10.1007/s12325-019-0885-3
10. Lyulka OM. OsoblivostI pereblgu ta zagoEnnya trofIchnih venoznih virazok nizhnIh kIntsIvok. [Features of motion and cicatrization of trophic venous ulcers of lower extremities.] *Visnik problem bIologIYi I meditsini.* 2014;3(112):151-3. (Ukrainian).
11. Marola S, Ferrarese A, Solej M, Enrico S, Nano M, Martino V. Management of venous ulcers: State of the art. *International Journal of Surgery.* 2016;33:S132-4.
12. McArdle M, Hernandez-Vila EA. Management of chronic venous disease. *Texas Heart Institute Journal.* 2017;44(5):347-9. doi: 10.14503/THIJ-17-6357
13. O'Connell E, Mihu R, Mohan H, Fulton G, Manning BJ. Intervention for Superficial Venous Insufficiency in Patients with Venous Ulcers: Early Experience from an Ambulatory Venous Clinic. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2016;52(6):74.
14. Palamarchuk V.I. ta in. Mistseve likuvannya trofichnoyi vyrazky pry varykoznomu rozshyrenni ven nyzhnikh kintsivok na tli tsukrovoho diabetu [Local treatment of a trophic ulcer with varicose veins of the lower extremities against the background of diabetes] *Khirurgiya Ukrayiny.* 2014;4:89-92. (Ukrainian).
15. Polanco T, Ilonzo N, Koshchak E, Markel L, Lantis J. Frequency of Debridement in Chronic Venous Lower Extremity Ulcer vs Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the American College of Surgeons.* 2016;223(4):e213.
16. Rabe E, Breu FX, Cavezzi A, et al.; Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology.* 2014;29(6):338-54. PMID: 23559590 DOI: 10.1177/0268355513483280
17. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose veins: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99(11):682-8. PMID: 31150188
18. Rusyn V.I. ta in Venozni trofichni vyrazky [Venous trophic ulcers] *Monohrafiya, Uzhhorod: Karpaty.* 2017:244. (Ukrainian).
19. Rusyn V.I. ta in. Likuvannya varykotreboflebitu u khvorykh z khronichnoyu venoznoyu nedostatnistyu v stadiyi dekompensatsiyi [Treatment of varicothrombophlebitis in patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation] *Klinichna flebolohiya.* 2017;1(82):143-144. (Ukrainian).
20. Rusyn V.V. ta avtory Klinichni rekomendatsiyi z diahnostryky, likuvannya ta profilaktyky venoznykh trofichnykh vyrazok [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous trophic ulcers] *Monohrafiya, Uzhhorod: Karpaty.* 2018:41-109. (Ukrainian).
21. Santler B, Goerge T. Chronic venous insufficiency—a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2017;15(5):538-56.
22. Spiridon M, Corduneanu D. Chronic venous insufficiency: a frequently underdiagnosed and undertreated pathology. *Mædica.* 2017;12(1):59.
23. Toledo RR, de Castro Santos ME, Schnaider TB. Effect of pycnogenol on the healing of venous ulcers. *Annals of Vascular Surgery.* 2017;38:212-9.

Філін Степан Степанович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри загальної хірургії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Filip.uz@i.ua
<https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>
м. Ужгород, Україна

Скрипинець Юрій Петрович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри загальної хірургії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0002-9741-4175>
kaf-gsurgery@uzhnu.edu.ua
м. Ужгород, Україна

Сливка Рудольф Михайлович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри загальної хірургії
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0002-0187-2711>
kaf-gsurgery@uzhnu.edu.ua
м. Ужгород, Україна

Росул Мирослав Васильович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри хірургічних дисциплін
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0002-5409-8926>
kaf-pdsurgery@uzhnu.edu.ua
м. Ужгород, Україна

Ілько Андрій Васильович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри терапії та сімейної медицини
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0003-0897-593X>
kaf-fammed@uzhnu.edu.ua
м. Ужгород, Україна

Комплексне лікування вогнепальних ран із застосуванням вакуум-терапії та препаратів техномолекулярного срібла

Вступ. Вогнепальні рани з моменту їх виникнення є первинно інфікованими, та супроводжуються порушенням мікроциркуляції, що сприяє формуванню масивних некрозів м'яких тканин, та призводить до сповільненого загоєння таких ран. Швидкість загоєння рани залежить від низки факторів, серед яких не останню роль відіграє місцеве лікування. Ефективним вирішенням даної проблеми є застосування вакуум-терапії (англ. Vacuum Assisted Closure), яка в поєднанні з препаратами техномолекулярного срібла покращує перебіг всіх фаз ранового процесу, сприяє активному дрениванню рани, що знижує рівень мікробного забруднення рани, зменшує локальний набряк тканин, сприяє активації місцевого кровообігу, що сприяє швидшому загоєнню ран.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих з вогнепальними ранами м'яких тканин, з використанням вакуум-терапії та препаратів техномолекулярного срібла.

Матеріали та методи. В хірургічному та травматологічному відділеннях Ужгородської міської багатопрофільної лікарні на стаціонарному лікуванні в 2022 році, знаходилося 35 пацієнтів з вогнепальними ранами м'яких тканин різного ступеню складності. Пацієнти були поділені на дві групи. До першої групи, контрольної, увійшли 18 пацієнтів, яким яким в комплексному лікуванні ран застосовували VAC- терапію та антисептики на водній основі після демонтажу апарату VAC- терапії. У другій, основній групі пацієнтів комплекс лікувальних міроприємств ран включав VAC- терапію та застосування препаратів техномолекулярного срібла у вигляді спрею, який наносили на рану один раз в день, після демонтажу апарату VAC- терапії.

Результати досліджень та їх обговорення. Застосування VAC- терапії прискорює терміни очищення ран а застосування препаратів техномолекулярного срібла, сприяє активному росту грануляції при значних ранових дефектах, та активній крайовій епітелізації на поверхні де грануляції заповнили дефект. Після демонтажу апарату VAC- терапії, майже у всіх хворих бактеріальний пейзаж ран зменшувався у порівнянні з початком лікування. Також препарати техномолекулярного срібла пролонговано наносили

на рани, в яких було виконано аутодермопластику, що сприяло хорошему приживленню пересаджених клаптів шкіри, та швидшому загоєнню ран. Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів в контрольній групі становила $23,5 \pm 2,3$ дні, а в основній – $19,4 \pm 2,1$ дні, що в 1,2 рази швидше ніж в контрольній групі пацієнтів.

Висновок. Застосування в комплексному лікуванні вогнепальних ран методу вакуум-терапії, в поєднанні з препаратами техномолекулярного срібла сприяє швидкому очищенню рани від некротичних тканин, активує ріст грануляцій, та сприяє хорошему приживленню пересаджених клаптів шкіри, що в загальному підсумку сприяє швидшому загоєнню ран, а відповідно скорочує тривалість стаціонарного лікування пацієнтів.

Ключові слова: вогнепальні рани, VAC-терапія, техномолекулярне срібло.

Filip Stepan Stepanovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Uzhgorod National University, Filip.uz@i.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>, Uzhhorod, Ukraine

Skrypynets Yurii Petrovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Uzhgorod National University, kaf-gsurgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9741-4175>, Uzhhorod, Ukraine

Slyvka Rudolf Mykhailovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Uzhgorod National University, kaf-gsurgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0187-2711>, Uzhhorod, Ukraine

Rosul Myroslav Vasyliovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgical Disciplines, Uzhgorod National University, kaf-pdsurgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5409-8926>, Uzhhorod, Ukraine

Ilko Andrii Vasylovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine, Uzhgorod National University, kaf-fammed@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0897-593X>, Uzhhorod, Ukraine

Comprehensive treatment of gunshot wounds using vacuum therapy and technomolecular silver preparations

Introduction. Burn wounds from the moment of their occurrence are primarily infected, and are accompanied by a violation of microcirculation, which contributes to the formation of massive necrosis of soft tissues, and leads to the delayed healing of such wounds. The speed of wound healing depends on a number of factors, not least of which is local treatment. An effective solution to this problem is the use of vacuum therapy (Vacuum Assisted Closure), which in combination with technomolecular silver preparations improves the course of all phases of the wound process, promotes active drainage of the wound, which reduces the level of microbial contamination of the wound, reduces local swelling of tissues, activates local blood circulation, which promotes faster healing of wounds.

The aim of the study. To improve the results of treatment of patients with gunshot wounds of soft tissues, using vacuum therapy and technomolecular silver preparations.

Materials and methods. In 2022, there were 35 patients with gunshot wounds of soft tissues of various degrees of complexity undergoing inpatient treatment in the surgical and trauma departments of the Uzhhorod City Multidisciplinary Hospital. Patients were divided into two groups. The first group, the control group, included 18 patients who were treated with VAC therapy and water-based antiseptics in the complex treatment of wounds after dismantling the VAC therapy device. In the second, main group of patients, the complex of wound healing measures included VAC therapy and the use of technomolecular silver preparations in the form of a spray, which was applied to the wound once a day, after dismantling the VAC therapy device.

Research results . The use of VAC-therapy accelerates the time of wound cleaning, and the use of technomolecular silver preparations promotes the active growth of granulations in significant wound defects, and active marginal epithelization on the surface where the granulations filled the defect. After dismantling the VAC-therapy device, the bacterial landscape of wounds decreased in almost all patients compared to the beginning of treatment. Also, preparations of technomolecular silver were applied for a long time to wounds in which autodermplasty was performed, which contributed to good engraftment of transplanted skin flaps and faster healing of wounds. The duration of inpatient treatment of patients in the control group was 23.5 ± 2.3 days, and in the main one – 19.4 ± 2.1 days, which is 1.2 times faster than in the control group of patients.

Conclusion. The use of the vacuum therapy method in the complex treatment of gunshot wounds, in combination with technomolecular silver preparations, helps to quickly clean the wound from necrotic tissues, activates the growth of granulations, and promotes good engraftment of transplanted skin flaps, which in general contributes to faster healing of wounds, and accordingly shortens the duration of an inpatient treatment.

Key words: gunshot wounds, VAC therapy, technomolecular silver.

Вступ. Вогнепальні рани з моменту їх виникнення є первинно інфікованими, та супроводжуються порушенням мікроциркуляції, що сприяє формуванню масивних некротичних м'яких тканин, та призводить до сповільненого загоєння таких ран. Швидкість загоєння рани залежить від низки факторів, серед яких не останню роль відіграє місцеве лікування. Більшість лікарських засобів, що застосовуються для місцевого лікування, спричиняють подразнення, сенсibiliзацію або є цитотоксичними, що призводить до уповільнення загоєння ран [3, 6].

Поранені вимагають комплексного лікування з використанням сучасних методів підходів, одним з яких і є ваку-

умна терапія ран (VAC therapy, VAC терапія), поєднана з іншими факторами впливу на вогнепальну рану. Ця методика дозволяє істотно скоротити терміни лікування пораненого в умовах стаціонару і прискорити його повернення в стрій. Лікування ран негативним тиском або VAC-терапія з комбінацією факторів є хорошим засобом для лікування вогнепальних ран. За рахунок цього відбувається постійне видалення з рани серозного або гнійного ексудату, зменшення мікробного забруднення, поліпшення кровопостачання, зменшення набряку рани і тканин прилеглих до неї, прискорення часу появи грануляцій та скорочення термінів загоєння рани [1].

Для комплексного лікування гнійних ран широко застосовують препарати срібла. В літературі є інформація про застосування препаратів срібла в лікуванні трофічних виразок, які заселені грамнегативними бактеріями. Відповідно до Міжнародного консенсусу з лікування ран 2012 р., у терапії інфекційних ран препаратами першої лінії для місцевого лікування рекомендовано використовувати лікарські засоби із вмістом срібла. Застосування останніх має давню історію. Так, уже не одне десятиліття використовують сульфадіазин срібла. Вивільняючи іони срібла в концентрації, токсичній для бактерій, він пригнічує вміст *in vitro* практично всіх бактерій та грибів, включаючи деякі види, стійкі до сульфаніламідів. Однак застосування такого лікарського засобу обмежується виникненням сульфатної алергії та контактного дерматиту [3, 6]. Перевагою срібла як антиінфекційного агента є відсутність клінічно встановленої резистентності, а також комплексна дія як на бактеріальні, так і на грибкові збудники [3,4]. При використанні срібла в антимікробних пов'язках, іони срібла Ag^{++} безпосередньо зв'язуються з білками клітинних мембран бактерій, спричиняючи селективне пошкодження їх клітинної стінки. Окрім цього, іони Ag^{++} блокують шляхи клітинного дихання, через які мікроорганізми чинять свій руйнівний ефект [2, 3, 6, 7]. Не дивлячись на сучасні досягнення в лікуванні високоенергетичних травм, проблема залишається не вирішеною. Тривають пошуки ефективних способів їх лікування, скорочення терміну реабілітації та швидшого відновлення працездатності в цих пацієнтів. Ефективним вирішенням даної проблеми є застосування вакуум-терапії (англ. Vacuum Assisted Closure), яка в поєднанні з препаратами техномолекулярного срібла покращує перебіг всіх фаз ранового процесу, сприяє активному дренажу рани, що знижує рівень мікробного забруднення рани, зменшує локальний набряк тканин, сприяє активації місцевого кровообігу, що сприяє швидшому загоєнню ран.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих з вогнепальними ранами м'яких тканин, з використанням вакуум-терапії та препаратів техномолекулярного срібла.

Матеріали та методи. В хірургічному та травматологічному відділеннях Ужгородської міської багатопрофільної лікарні на стаціонарному лікуванні в 2022 році, знаходилося 35 пацієнтів з вогнепальними ранами м'яких тканин різного ступеню складності. Всі пацієнти були чоловіки віком від 18 до 60 років, середній вік пацієнтів становив $26,4 \pm 0,5$ роки. Пацієнти були поділені на дві групи. До першої групи, контрольної, увійшли 18 пацієнтів, яким яким в комплексному лікуванні ран застосовували VAC-терапію та антисептики на водній основі після демонтажу апарату VAC-терапії. У другій, основній групі пацієнтів комплекс лікувальних міроприємств ран включав VAC-терапію та застосування препаратів техномолекулярного срібла у вигляді спрею, який наносили на рану один раз в день, після демонтажу апарату VAC-терапії.

Вакуум-терапія виконувалась в безперервному режимі, заміна пов'язок проводилась через чотири дні, або частіше із-за розгерметизації системи. Кри-

теріями для припинення VAC-терапії було зменшення виділення ранового вмісту на 80% від початкових показників, зменшення перифокального набряку рани, очищення від некротичних тканин, та утворення яскравих червоних грануляцій. Всім пацієнтам проводилась комплексна медикаментозна терапія, спрямована на ліквідацію порушень, спричинених травмою. Антибактеріальна терапія призначалась всім пацієнтам згідно антибіотикограми. Препарати техномолекулярного срібла у пацієнтів основної групи використовували у другій фазі ранового процесу. Після ліквідації ознак запалення, та появи в рані яскравих червоних грануляцій, виконували різні види аутодермопластики.

Бактеріологічне дослідження проводилося всім пацієнтам при виконанні вторинної хірургічної обробки ран, а також після демонтажу апарату VAC-терапії. За результатами бактеріологічних досліджень з ран на початку лікування висівали: *S. aureus*; *E. faecalis*; *P. Aeruginosa*.



Рис. 1. Змонтований апарат VAC-терапії вогнепальної рани

Результати досліджень та їх обговорення. Застосування VAC- терапії (рис. 1.) прискорює терміни очищення ран а застосування препаратів техномолекулярного срібла, сприяє активному росту грануляцій при значних ранових дефектах, та активній крайовій епітелізації на поверхні де грануляції заповнили дефект. Після демонтажу апарату VAC-терапії, майже у всіх хворих бактеріальний пейзаж ран зменшувався у порівнянні з початком лікування, а в основній групі хворих вже на шосту добу після демонтажу апарату VAC-терапії, патогенна флора не висівалась, тоді як у контрольній групі ще у декількох хворих з рани висівали патогенну флору. Також препарати техномолекулярного срібла пролонговано наносили на рани, в яких було виконано аутодермопластику, що сприяло хорошому приживленню пересаджених клаптів шкіри, та швидшому загоєнню ран. В контрольній клінічній групі хворих поява активних рожево-червоних грануляцій в рані відмічалась на восьму, або в окремих випадках на дев'яту добу після демонтажу апарату VAC-терапії. Поява активних рожево-червоних грануляцій в рані у пацієнтів основної групи відмічалась на шосту добу, паралельно з ліквідацією патогенної

флори. Даний ефект зумовлений активацією мікроциркуляції, внаслідок чого активний ріст грануляцій сприяв закриттю ранового дефекту, що створювало хороші умови для виконання аутодермопластики значних ранових дефектів шкіри. Аналогічний ефект відмічали і в ранах у пацієнтів основної групи, де була виконана аутодермопластика, а саме, пересаджені клапті шкіри на третю добу від моменту їх трансплантації були життєздатними, рожевого кольору, і щільно контактували з краями рани, де була зустрічна крайова епителизація. В основній клінічній групі у всіх випадках, де була виконана аутодермопластика, ми отримали хороше приживлення клаптів шкіри, тоді як у пацієнтів контрольної групи приживлення пересаджених клаптів

шкіри було сповільненим, а в трьох випадках, тільки частковим, що сповільнювало терміни загоєння ран.

Тривалість стаціонарного лікування пацієнтів в контрольній групі становила $23,5 \pm 2,3$ дні, а в основній – $19,4 \pm 2,1$ дні, що в 1,2 рази швидше ніж в контрольній групі пацієнтів.

Висновок. Застосування в комплексному лікуванні вогнепальних ран методу вакуум-терапії, в поєднанні з препаратами техномолекулярного срібла сприяє швидкому очищенню рани від некротичних тканин, активує ріст грануляцій, та сприяє хорошему приживленню пересаджених клаптів шкіри, що в загальному підсумку сприяє швидшому загоєнню ран, а відповідно скорочує тривалість стаціонарного лікування пацієнтів.

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

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

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

- Філіп С.С. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування;
- Скрипинець Ю.П. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;
- Сливка Р.М. – збір матеріалу, підготовка тексту;
- Росул М.В. – збір матеріалу, підготовка тексту;
- Ілько А.В. – збір матеріалу, підготовка тексту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zherdev Y.Y., Horehliad A.M., Davydenko P.Y., Vasylev A.S. Vakuum-terapiya v lechenyы obshyrnykh ohnestrelnykh ran konechnosti. Hoztri ta nevidkladni stany u praktysi likaria. 5(47)2015ct. 25-27. [In Ukrainian]
2. Lurin I.A., Kobirmichenko A.A., Sotnykov A.V., Horielov S.V., Markevych S.V., Bezliuda M.P. Dosvid vykorystannia vysoko absorbuichykh pov'iazok na osnovi HYDROFIBER v likuvanni ran tuluba ta nyzhnykh kintsivok. Khirurgiia, Ortopediia, Travmatolohiia, Intensyvna terapiia». 1 (35), 2019. Internet resurs. [In Ukrainian]
3. Nikulnikov P.I., Likunov O.V., Ratushniuk A.V., Bicher A.H. Mozhlyvosti likuvannia trofichnykh vyrazok u khvorykh iz dekompensovanyimi formamy khronichnoi venoznoi nedostatnosti nyzhnykh kintsivok iz vykorystanniam spreiu Kadefort TM. Khirurgiia, Ortopediia, Travmatolohiia, Intensyvna terapiia». 2019.1 (35). Internet resurs. [In Ukrainian]
4. Filip S.S., Skrypynets Yu.P., Slyvka R.M., Vainahii O.M. Zastosuvannia pov'iazok AQUASEL® Ag u likuvanni trofichnykh vyrazok nyzhnykh kintsivok. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriia: Medytsyna. 2014.1(49).168-170. [In Ukrainian]
5. Khomenko I.P., Tertyshnyi S. V., Herasymenko O. S., Yenin R. V. Pytannia khirurhichnoho likuvannia vohnepalnykh poranen. Likuvannia hniinykh uskladnen vohnepalnykh ran m'iakykh tkanyn. Kharkivska khirurhichna shkola 2017.1(82);116-120. [In Ukrainian]
6. Cassino R., Ippolito A.M., Cuffaro P., Corsi A. Argento tecnomolecolare nella cura della IAD. Acta Biomedica. – Vol. 85 – quard. 4 – june 2014. – P. 3-8.
7. David Parsons, PhD; Philip G. Bowler, MPhil; Viv Myles, MSc; Samantha Jones, BSc. Silver Antimicrobial Dressings in Wound Management: A Comparison of Antibacterial, Physical, and Chemical Characteristics. In: Wounds – ISSN: 1044-7946 – Volume 17 – Issue 8 – August 2005 – Pages: 222 – 232.

Шапринський Володимир Олександрович,
доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 1 з курсом урології,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
surgery1@vntu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-3890-6217> м. Вінниця, Україна

Горовий Віктор Іванович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри хірургії № 1 з курсом урології,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
gorovijviktor@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4911-5151>
м. Вінниця, Україна

Барало Ігор Віталійович,
кандидат медичних наук, доцент,
завідувач курсу урології кафедри хірургії № 1 з курсом урології,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
ibaralo@yahoo.com.ua
<https://orcid.org/0000-0003-3875-904X>
м. Вінниця, Україна

Капшук Олег Миколайович,
лікар-уролог, трансплантолог,
завідувач урологічним відділенням,
Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова
kapshukoleg73@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3236-9606>
м. Вінниця, Україна

Морару-Бурлеску Роман Петрович,
лікар-уролог, онкохірург, трансплантолог,
завідувач центром пластичної, реконструктивної та малоінвазивної онкоурології,
Черкаський обласний онкологічний диспансер
RBurlesku@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6364-0959>
м. Черкаси, Україна

Сулейманова Василиса Геннадіївна,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри хірургії № 1 з курсом урології,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
icebergocseann@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8591-3105>
м. Вінниця, Україна

Горовий Олександр Вікторович,
лікар-уролог урологічного відділення,
Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова
Oleksandr.horovyi95@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8581-2512>
м. Вінниця, Україна

Довгань Ігор Ігорович,
лікар-уролог урологічного відділення,
Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова
Igor2dovgan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6719-5138>
м. Вінниця, Україна

Маласаєв Максим Олексійович,
уролог, трансплантолог, нефролог,
завідувач відділення хірургії та трансплантації
КНП «Київський міський центр нефрології та діалізу»
sofwmaks@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0370-4404>
м. Київ, Україна

Гураль Дмитро Михайлович,
лікар-уролог урологічного відділення,
Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова
guraldmitro7@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3082-1884>
м. Вінниця, Україна

Історичні аспекти впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії у хірургічну практику урологів

Вступ. У статті представлено основні етапи впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії у лікуванні доброякісної гіперплазії простати, починаючи від відкритого втручання до малоінвазивної лапароскопічної та роботизованої техніки. Висвітлені розробки методів гемостазу при черезміхуровій та залобковій простатектоміях, зокрема українських урологів.

Мета дослідження – представити основні етапи впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії у хірургічну практику урологів згідно даних літератури.

Методологія та методи дослідження. Пошук літературних джерел проводився із застосуванням бази даних Medline від PubMed та Google Scholar за словосполученнями open simple transbladder and retropubic prostatectomy, hemostasis for open simple transbladder and retropubic prostatectomy.

Виклад основного матеріалу дослідження. З отриманих даних у пошукових медичних наукових базах даних стає зрозумілим, що етапи впровадження та проблема гемостазу ложа простати при черезміхуровій та залобковій простатектоміях у світі була і залишається досить актуальною. Хоча інтерес до лазерних енуклеацій та лапароскопічних простатектомій при великих гіперплазованих вузлах простати (більше 80 мл) у світі продовжує зростати, проте виконання відкритих черезміхурової та залобкової простатектомії сьогодні також широко застосовуються для даної категорії хворих. Тому особливої уваги у цьому контексті заслуговують окремі етапи цих операцій, які вдосконалюються з часом, аби зменшити ризики ускладнень і покращити результати лікування.

Висновки з дослідження. Черезміхурова та залобкова простатектомії в хірургії доброякісної гіперплазії простати мають понад 125-річну історію розвитку і продовжують удосконалюватися. Дані інтервенції пройшли період від відкритого втручання до використання малоінвазивної лапароскопічної та роботизованої техніки в Україні і світі, але і сьогодні вибір кращого варіанту простатектомії залишається за оперуючим урологом.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія простати, черезміхурова та залобкова простатектомії, етапи впровадження, методи гемостазу ложа простати.

Shaprinskyi Volodymyr Oleksandrovych, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Surgery № 1, National Pirogov Memorial Medical University, surgery1@vnm.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3890-6217>, Vinnytsia, Ukraine

Gorovyy Victor Ivanovych, MD, PhD, dotzent, Department of Surgery № 1, National Pirogov Memorial Medical University, Oleksandr.horovy95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4911-5151>, Vinnytsia, Ukraine

Baralo Ihor Vitaliiovych, MD, PhD, dotzent, Head of the course of urology, Department of Surgery № 1, National Pirogov Memorial Medical University, ibaralo@yahoo.com.ua, <https://orcid.org/0000-0003-3875-904X>, Vinnytsia, Ukraine

Kapshuk Oleg Mykolaiovych, Head of the urologic department, Vinnytsia Pirogov Memorial Regional Hospital, kapshukoleg73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3236-9606>, Vinnytsia, Ukraine

Moraru-Burlesku Roman Petrovych, urologist, oncosurgeon, transplantologist, Head of the Center of Plastic Reconstructive and Minimally Invasive Oncourology, RBurlesku@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6364-0959>, Cherkasy Regional Oncological Dispensary, Cherkasy, Ukraine

Suleimanova Vasylysa Hennadiivna, MD, PhD, Assistant professor, Department of Surgery № 1, National Pirogov Memorial Medical University, icebergoceann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8591-3105>, Vinnytsia, Ukraine

Horovyi Olexandr Viktorovych, doctor-urologist of the urologic department, Vinnytsia Pirogov Memorial Regional Hospital, Oleksandr.horovy95@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8581-2512>, Vinnytsia, Ukraine

Dovgan Ihor Ihorovych, doctor-urologist of the urologic department, Vinnitsa Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Igor2dovgan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3082-1884>, Vinnytsia, Ukraine

Malasaiev Maksym Oleksiiovych, urologist, transplantologist, nephrologist, Chef of the department of surgery and transplantation Kyiv city center of nephrology and dialysis, sofwmaks@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0370-4404>, Kyiv, Ukraine

Hural Dmytro Mykhailovych, doctor-urologist of the urologic department, Vinnitsa Regional Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, guraldmitro7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3082-1884>, Vinnytsia, Ukraine

Hystoric aspects of introduction of transbladder and retropubic simple prostatectomy in surgical urological practice

The article presents the main stages of transvesical and retropubic prostatectomies on benign prostatic hyperplasia in hystorical aspects, beginning from open intervention to minimally invasive laparoscopic and robotic techniques. The development of hemostatic methods during the transvesical and retropubic prostatectomies are highlighted, in particular by Ukrainian urologists.

The aim of the study is to present the main stages of transvesical and retropubic prostatectomies in the surgical urological practice according to the literary data.

Research methodology and methods. Literature sources were searched using the Medline database from PubMed and Google Scholar using the phrases “open simple transbladder and retropubic prostatectomy”, “hemostasis for open simple transbladder and retropubic prostatectomy”.

Presentation of the main research material. According to the obtained data in scientific databases, it becomes clear that the problem of prostate bed hemostasis during transvesical and retropubic prostatectomies in the world was and remains quite relevant. Although interest in a laser enucleation and laparoscopic prostatectomies for the large hyperplastic prostate nodes (more than 80 ml) continues to grow in the world, open transvesical and retropubic prostatectomies are also widely used today. Therefore, individual stages of these operations, which are improved over time, deserve the special attention in order to reduce the risks of complications and improve the results of treatment.

Conclusions. Transvesical and retropubic prostatectomies in benign prostatic hyperplasia surgery count more than 125 years of development and improving. These interventions have passed through the period from open intervention to the minimally invasive laparoscopic and robotic techniques in Ukraine and in the world, but even today the choice of the best option for prostatectomy remains with the operating urologist.

Key words: benign prostatic hyperplasia, transbladder and retropubic simple prostatectomy, steps of introduction, methods of hemostasis of prostatic bed.

Вступ. Сучасні оперативні методи лікування доброякісної гіперплазії простати базуються на впровадженні нашими попередниками хірургічних доступах, способах та методах видалення гіперплазованих вузлів простати. Знання історичних етапів впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії дозволяє оперуючому урологу правильно вибрати метод хірургічного лікування доброякісної гіперплазії простати та методику гемостазу ложа простати. У вітчизняній літературі етапи впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії представлені недостатньо повно.

Мета дослідження – представити основні етапи впровадження черезміхурової та залобкової простатектомії у хірургічну практику урологів згідно даних літератури.

Методологія та методи дослідження. Пошук літературних джерел проводився із застосуванням бази даних Medline від PubMed та Google Scholar за останні 20 років за ключовими словами і словосполученнями англійською мовою: open simple transbladder and retropubic prostatectomy, hemostasis for open simple transbladder and retropubic prostatectomy.

Були отримані наступні дані: open prostatectomy – 2 872 результатів (Search: open prostatectomy; Filters: MEDLINE, from 2002-2022; Sort by: Most Recent = 2 872), bleeding prostatectomy – 1 204 результатів (Search: bleeding prostatectomy; Filters: MEDLINE, from 2002-2022; Sort by: Most Recent = 1 204).

Пошук у Google Academy видав дещо інші результати, хоча були застосовані подібні фільтри – останні 20 років (2002-2022) і пошук у заголовку (Allintitle): open prostatectomy – 1 680, bleeding prostatectomy – 45 результатів відповідно.

З отриманих даних у пошукових медичних наукових базах даних стає зрозумілим, що етапи впровадження та проблема гемостазу ложа простати при черезміхуровій та залобковій простатектоміях у світі була і залишається досить актуальною. Хоча інтерес до лазерних енуклеацій та лапароскопічних простатектомій при великих гіперплазованих вузлах простати (більше 80 мл) у світі продовжує зростати, проте виконання черезміхурової та залобкової простатектомії сьогодні також широко застосовуються для даної категорії хворих. Тому особливої уваги у цьому контексті заслуговують окремі етапи цих операцій, які вдосконалюються з часом, аби зменшити ризики ускладнень і покращити результати лікування [1, 2, 3, 4].

Роботу виконано у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 з курсом урології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями органів черевної і грудної порожнини за рахунок розробки та впровадження нових та удосконалення відомих методів діагностики та лікування з використанням мініінвазивних технологій», № державної реєстрації

01184U005500 від 05.12.2018, УДК 616-089; 617.5, 001.895[617.542+617.55]; 616-089.

Виклад основного матеріалу дослідження. Першу черезміхурову простатектомію із повним видаленням гіперплазованих вузлів простати виконав американський уролог Fuller E. у Нью-Йорку 1895 р., який пізніше також опублікував статтю про 6 успішних випадків видалення гіперплазованих вузлів простати (рис. 1) [5]. Fuller E. видалав гіперплазовані вузли простати з підняттям простати за допомогою компресії промежини кулаком. Його колега Guiteras R. запропонував виконувати черезміхурову простатектомію за допомогою пальців, які він вводив у пряму кишку [6]. У серпні 1900 р. Guiteras R. на шляху до Парижу (куди він прямував на всесвітню виставку та міжнародний конгрес) зупинився в Лондоні, де продемонстрував ірландському хірургу Freyer P. черезміхурову простатектомію за Fuller E., але із власним способом підняття простати (рис. 2). У тому ж 1900 році Freyer P. у журналі Lancet опублікував статтю “A new method of performing prostatectomy” та заявив про присвоєння йому пріоритету цієї операції [7]. Різниця в операціях полягала у тому, що Fuller E. дрениував ложе простати через промежину, а Freyer P. використовував уретральний та надлобковий дренажі сечового міхура. Заслуга Freyer P. полягала також у популяризації черезміхурової простатектомії у Європі. У 1920 р. він опублікував результати виконаних ним 1625 операцій із низькою (на той час) летальністю – 5,4% [7, 8].



Рис. 1. Американський уролог Eugene Fuller (1858-1930)



Рис. 2. Британський уролог Peter Freyer (1851-1921)

J. Bentley Squier із Нью Йорку у 1911 р. запропонував виконувати видалення гіперплазованих вузлів простати не від шийки сечового міхура за допомогою ножиць, а інтрауретрально шляхом введення пальця в простатичний відділ уретри та відділення вузлів від капсули простати з боку передньої комісури без використання ножиць [7]. Даний спосіб простатектомії багато урологів використовують і сьогодні. Гемостаз ложа простати у той час проводили шляхом встановлення тампону у його порожнину із виведенням кінців через сечовий міхур у надлобкову ділянку поряд із надлобковим дренажем. Це призводило до тривалого загоєння надлобкової нориці сечового міхура та збільшувало терміни лікування після операції (більше місяця). Спроби накладання швів на ложе простати до місця введення уретрального катетера для зменшення інтра- та післяопераційної кровотечі із її ложа врешті-решт дало можливість урологам зашивати сечовий міхур наглухо. Піонерами ушивання ложа передміхурової залози після видалення гіперплазованих вузлів простати стали американський уролог Lower W.E. та австралійський уролог Harris S.H. [9, 10]. Так, Harris S.H. виконував низведення (тригонізацію) нижнього півкола шийки сечового міхура до перетинчастої уретри із ушиванням їх за допомогою голки-бумерангу (рис. 3, 4). Він також впровадив ретрактор сечового міхура при виконанні черезміхурової простатектомії та спеціальну вигнуту трубку для відсмоктування крові із ложа простати при накладанні гемостатичних швів (рис. 5). У 1935 р. для популяризації своєї методики черезміхурової простатектомії він здійснив подорож до Великої Британії та інших європейських країн, де в урологічних клініках демонстрував техніку своєї операції. У Вені Harris S.H. продемонстрував операцію австрійському урологу Theodor Hryntschak, який згодом (у 1951 р.) модифікував операцію, а потім присвятив свою монографію про черезміхурову простатектомію Harris S.H. Якщо Harris S.H. зашивав ложе простати по передньому півколу шийки сечового міхура над уретральним катетером, то Hryntschak T. – і по передньому, і по задньому, тобто під катетером (рис. 6). Для підсилення гемостазу Hryntschak T. також використовував балонний катетер Фолі. Методика Harris – Hryntschak набула популярності у світі, але через великий відсоток післяопераційних стриктур шийки сечового міхура урологи почали використовувати для гемостазу ложа простати циркулярний шов на шийку сечового міхура та капсулу простати (який видаляли пізніше) із виведенням кінців ниток на передню черевну стінку надлобкової ділянки [11, 12, 13] (рис. 7).



Рис. 3. Уролог із Сіднея Samuel Harry Harris (1881 – 1936)



Рис. 4. Методика зашивання ложа простати за Harris H.

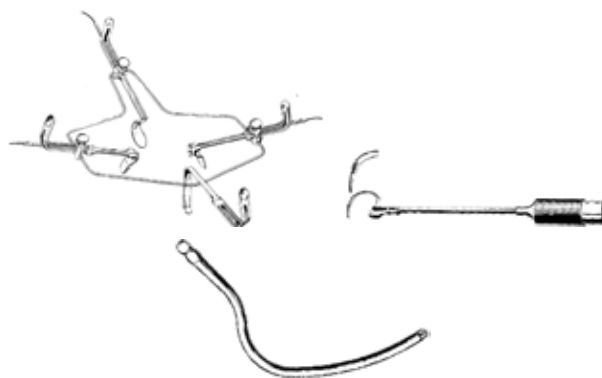


Рис. 5. Інструменти Harris H. для виконання черезміхурової простатектомії: ретрактор сечового міхура, голка – бумеранг та вигнута трубка для відсмоктування крові із ложа простати

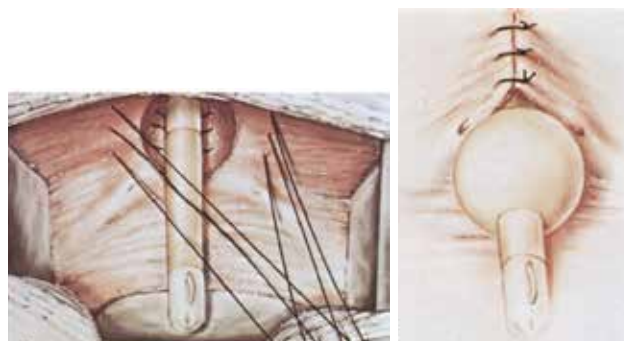


Рис. 6. Методика зашивання ложа простати за Hryntschak T.

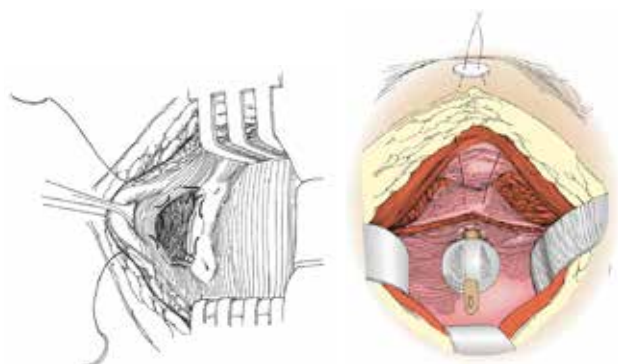


Рис. 7. Методика гемостазу ложа простати шляхом накладання циркулярного зйомного шва на шийку сечового міхура та капсулу простати із виведенням кінців шовного матеріалу на передню черевну стінку надлобкової ділянки

Наступним етапом у розвитку вдосконалення гемостазу ложа простати при черезмізуровій простатектомії стало накладання трьох П-подібних зйомних кетгутових швів на шийку сечового міхура та капсулу простати із виведенням кінців через уретру та фіксації до них вантажу. Цю методику запропонували урологи із Києва Гельфер та Блатний у 1959 р. (рис. 8) [14]. Для посилення гемостазу ложа простати (особливо при повторних операціях через кровотечу) урологи із Вінниці Кавка М.П. зі співавторами у 1993 р. рекомендували накладати чотири П-подібні кетгутові лігатури із захопленням всього кола шийки сечового міхура та капсули простати (рис. 9) [1, 2]. Крім відокремлення порожнини ложа простати від порожнини сечового міхура досягається повний гемостаз шийки сечового міхура та капсули простати, а шийка міхура низводиться до перетинчастої уретри, що зменшує ложе простати та пришвидшує його регенерацію.

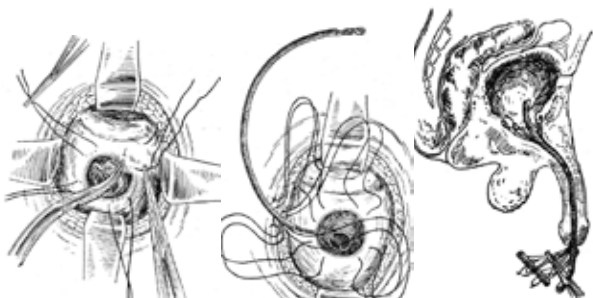


Рис. 8. Методика гемостазу ложа простати за Гельфером – Блатним (1959)

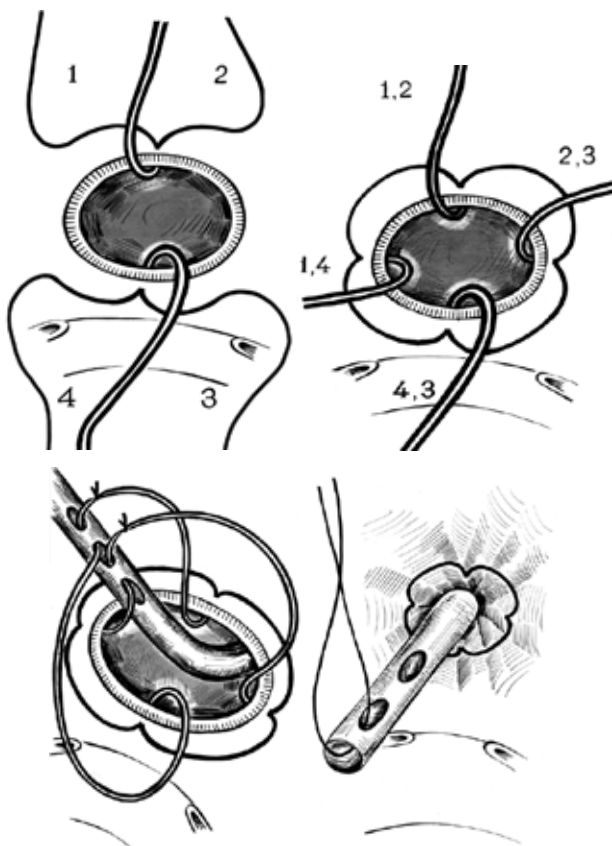


Рис. 9. Методика гемостазу ложа простати за Кавкою М.П., 1993

Піонером залобкового доступу в хірургії доброякісної гіперплазії простати є роттердамський хірург W.J. van Stockum (1860-1913), який у 1908 р. виконав, а у 1909 р. опублікував статтю про 2 випадки видалення гіперплазованих вузлів простати шляхом поздовжнього розсічення капсули передміхурової залози, тампонуванням порожнини видалених вузлів марлевым тампоном через надлобкову рану та дренажуванням сечового міхура надлобковим дренажем [15]. Пріоритет у виконанні та популяризації залобкової простатектомії належить ірландському урологу Millin T., який у 1945 р. у журналі "Lancet" представив 20 випадків власних залобкових простатектомій (рис. 10) [16]. У 1947 році він видав монографію, у якій описав 345 подібних операцій.

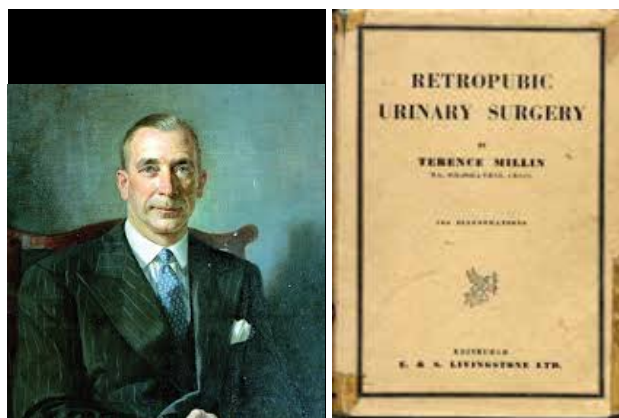


Рис. 10. Terence John Millin (1903-1980) та його монографія, присвячена залобковій простатектомії

Millin T. впровадив також спеціальні інструменти для виконання залобкової простатектомії, як голку-бумеранг для зашивання капсули простати, затискач для утримання голки, затискач для захоплення капсули простати, ретрактор та розширювач шийки сечового міхура. У 1949 р. Т. Millin описує результати виконання ним 757 залобкових простатектомій з летальністю 4,6% [7]. Цей показник був найнижчим у ті часи у порівнянні із черезміхуровими і промежнинними простатектоміями та трансуретральною резекцією простати. Переваги залобкової простатектомії наступні: можливість візуального контролю кровотечі під час операції та забезпечення надійного гемостазу; відсутність розтину передньої стінки сечового міхура та його дренажування надлобковим дренажем, що сприяє кращому загоєнню післяопераційної рани з відсутністю сечових норичь та болей в ділянці міхура; пересічення ножицями перетинчастого відділу уретри сприяє профілактиці стриктур простатичного відділу уретри; короткий післяопераційний ліжко-день; післяопераційний період перебігає без дизуричних та больових симптомів; можливість зберегти (у деяких випадках) простатичний відділ уретри.

В Україні першу залобкову простатектомію виконав к.мед.н. Гурський Б.Ф. у 1969 р. в урологічному відділенні Вінницької обласної лікарні ім. М.І. Пирогова, а популяризував цю операцію доц. Пивоваров П.І. (рис. 11) [17]. З метою гемостазу та відновлення міхурово-уретрального сегмента при виконанні залобкової простатектомії впроваджено накладання двох П-подібних

кетгутових лігатур на заднє півколо шийки сечового міхура та фіксування їх до бічних поверхонь капсули простати з метою профілактики утворення стриктури шийки сечового міхура (рис. 12) [7]. У 1991 р. в журналі “Урология и нефрология” № 2 вийшла стаття Пивоварова П.І. та співавтору результати хірургічного лікування 317 хворих на доброякісну гіперплазію простати з використанням залобкового доступу [17]. При цьому кровотечі виникли всього у 7 (2,1%) хворих. Цей показник удвічі нижчий, ніж після черезміхурової простатектомії (4,8%), летальність відповідно була 2,5% та 4,2%. Особисте спілкування Пивоварова П.І. із проф. Серняком П.С. на Всесоюзній конференції онкологів у м. Вінниця 19-20 листопада 1987 р. призвело до впровадження Серняком П.С. залобкової простатектомії в Донецькому регіоні. У 1997 р. в матеріалах наукових праць V Міжнародного конгресу урологів у м. Харків Серняком П.С. та співавтору була представлена модифікація залобкової простатектомії із формуванням міхурово-уретрального сегмента за допомогою спеціального апарату (мал. 13) [18, 19]. Серняк П.С. та співавтору представили результати хірургічного лікування 1715 хворих, із яких у 1003 була виконана залобкова простатектомія (із 1989 по 1996 роки).



Рис. 11. Вінницькі урологи Гурський Б.Ф. (народився у 1936 р., зліва) та Пивоваров П.І. (народився у 1939 р., справа)

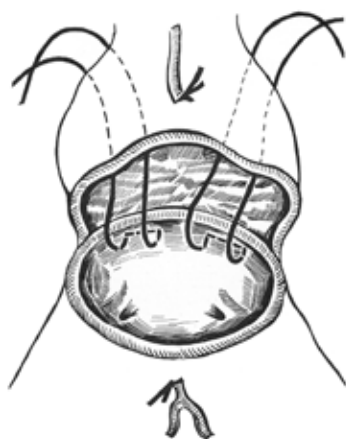


Рис. 12. Схематичне зображення накладання 2-х П-подібних кетгутових лігатур на заднє напівколо шийки сечового міхура та проведення їх через бічні поверхні капсули простати



Рис. 13. Проф. Серняк П.С. (1929-2015) та його спосіб формування міхурово-уретрального анастомозу при виконанні залобкової простатектомії

У 2013 р. київський уролог Шамраєв С.М. та співавтору підсумували досвід виконання 3421 залобкових простатектомій за період 1989-2012 рр., при цьому у ранньому післяопераційному періоді інфекційні ускладнення мали місце у 15,5% хворих; кровотеча із ложа простати – 4,7%; летальність за період 1989-1993 рр. склала 2,2%, за період 2009-2013 рр. – 0%. У пізньому післяопераційному періоді автори відмітили ускладнення у 124 (3,6%) хворих, із них стриктури уретри у 25 (0,7%), нетримання сечі – 85 (2,5%) [20].

Прогрес в лапароскопічній хірургії призвів до виконання урологами із Бразилії Mariano M.B. та співавтору у 2002 р. першої лапароскопічної простатектомії у хворого із доброякісною гіперплазією залози [21]. Першу роботичну (робот-асистовану) простатектомію з приводу доброякісної гіперплазії простати виконав Rene Sotelo із Каракасу, Венесуела, у 2008 р. [22]. Роботична та лапароскопічна простатектомії набули популярності над традиційними відкритими операціями (черезміхуровою та залобковою) завдяки кращій візуалізації операційного поля та інтраопераційному надійному гемостазу ложа простати [23, 24, 25, 26]. Завдяки вищеперерахованому, вдається виконати анастомоз між шийкою сечового міхура та перетинчастим відділом уретри, мінімізувати травматичність втручання, знизити інтраопераційну крововтрату, зменшити післяопераційний больовий синдром та післяопераційний ліжко-день (рис. 14).

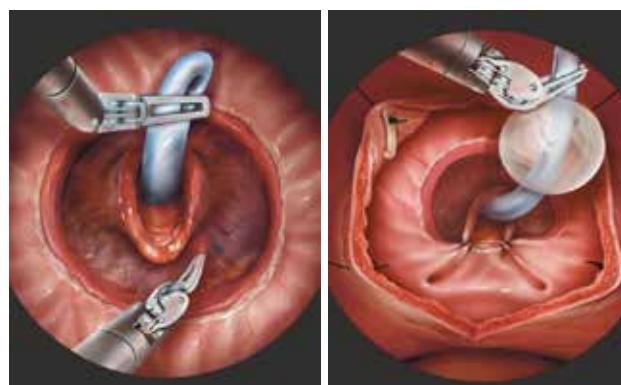


Рис. 14. Тригонізація (а) та фіксація (б) шийки сечового міхура до задньої стінки перетинчастої уретри при роботизованій черезміхуровій простатектомії у хворих на доброякісну гіперплазію простати

Європейська асоціація урологів (EAU, 2021) рекомендує застосовувати відкриту простатектомію (залобкову та черезміхурову) при об'ємі простати більше 80 мл та відсутності апаратури для виконання лазерної енуклеації гіперплазованих вузлів простати [27]. Іншими показаннями до відкритої простатектомії є анкілоз кульшових суглобів (неможливість виконання трансуретральної хірургії простати – біполярної ТУР простати, лазерної вапоризації та енуклеації простати), а також наявність пахвинної грижі, яку усувають симультанною передочеревинною герніопластиком із одного поперечного надлобкового розрізу [7]. Не потрібно нехтувати і особистим досвідом та вподобанням хірурга, а також традиціями урологічної клініки, забезпеченням її сучасним обладнанням для проведення малоінвазивного ендоскопічного (трансуретрального, лапароскопічного, роботизованого) втручання на простаті. У 2007 р. Zargooshi J. з Ірану представив короткострокові результати залобкової простатектомії у 3000 хворих, які були прооперовані у 1988-2004 рр. з приводу доброякісної гіперплазії простати [28]. Середній вік пацієнтів становив 69 років, середній об'єм простати – 71 мл, повторні операції були виконані лише 29 (1%) пацієнтам через кровотечу, гемотрансфузія проведена 99 (3,3%), ранова інфекція

відмічена у 37 (1,2%), померли 3 (0,1%) хворих через інфаркт міокарду. Сьогодні відсоток відкритих простатектомій у структурі хірургічних втручань на простаті через її доброякісну гіперплазію у США, Австралії та розвинених країнах Європи (Велика Британія) не перевершує 1-3%, хоча в інших країнах (Швеція, Франція, Італія, Ізраїль) відсоток відкритих простатектомій досягає 12-30% [8, 24, 26].

В структурі хірургічних втручань урологічних відділень України питома вага хворих, прооперованих із приводу доброякісної гіперплазії простати, складає 15-50% [7, 29, 30], щорічно в країні виконують до 16 тис. простатектомій, післяопераційна летальність не перевершує 0,4-0,5% [31, 32]. Варто зазначити, що через вагомий чинник відкрита простатектомія досі зберігає пріоритетні позиції у багатьох регіонах України [7, 29, 30].

Висновки з дослідження. Таким чином, черезміхурова та залобкова простатектомії в хірургії доброякісної гіперплазії простати мають вже понад 125-річну історію розвитку і продовжують удосконалюватися. Дані інтервенції пройшли період від відкритого втручання до використання малоінвазивної лапароскопічної та роботизованої техніки, але і сьогодні вибір кращого варіанту простатектомії залишається за оперуючим урологом.

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:

Шапринський В.О. – ідея, мета статті;

Горовий В.І. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Барало І.В. – аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Капшук О.М. – збір матеріалу дослідження;

Морару-Бурлеску Р.П. – збір матеріалу дослідження;

Сулейманова В.Г. – підготовка тексту статті;

Горовий О.В. – підготовка тексту статті;

Довгань І.І. – збір матеріалу дослідження, підготовка тексту статті;

Маласаєв М.О. – збір матеріалу дослідження, підготовка тексту статті;

Гураль Д.М. – збір матеріалу дослідження, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kulis T, Hudolin T, Penezic L, et al. Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal Senhance radical prostatectomy. *Int J Med Robot.* 2022;18(1):e2344. doi:10.1002/rcs.2344
2. Manfredi M, Fiori C, Peretti D, et al. Laparoscopic simple prostatectomy: complications and functional results after five years of follow-up. *Minerva Urol Nefrol.* 2020;72(4):498-504. doi:10.23736/S0393-2249.19.03526-4
3. Gorovyi VI, Shaprynskyi VO, Chaika HV, Baralo IV, & Kapshuk OM. (2018). Urgent urology in the practice of surgical doctors: textbook [Urgent urology in the practice of surgical doctors: Textbook. manual]. Vinnytsia: TOV "TVORY". 824. [In Ukrainian]Vozianov AF, Pasechnikov SP, Klimenko YN, Gritsai VS. Open prostatectomy in the surgical treatment of benign prostate hyperplasia. *Men's Health.* 2008;1:196-199. [In Russian].
4. Manickam R, Nachimuthu S, Kallappan S, Pai MG. Laparoscopic adenomectomy in BPH – Does it have a role today? *Asian J Urol.* 2018;5(1):37-41. doi:10.1016/j.ajur.2017.11.008
5. Atwood EF. Eugene Fuller, M.D. (1858-1930). *Urology.* 1973;2(3):325-330. doi:10.1016/0090-4295(73)90478-0
6. Crane GM, Bloom DA. Ramon Guiteras: founder of the American Urological Association, surgeon, sportsmen and statesmen. *J. Urol.* 2010;184:447-452.
7. Gorovyi VI, Shaprynskyi VO, Baralo IV, & Kapshuk OM (2021). Retropubic prostatectomy in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: a textbook [Retropubic prostatectomy in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia: a textbook]. Vinnytsia: TOV "TVORY" – Vinnytsia: TOV "TVORY". 336. [In Ukrainian].
8. Tubaro A, Nunzio C. The current role of open surgery in BPH. *EAU-EBU update series.* 2006;4:191-201.
9. Lower WE. Complete closure of the bladder following prostatectomy; preliminary report. *J A M A.* 1927;89:749-751.
10. Murphy LJ. Harry Harris and his contribution to suprapubic prostatectomy. *Aust N Z J Surg.* 1984;54(6):579-588. doi:10.1111/j.1445-2197.1984.tb05451.x

11. Karpenko VS, Bogatov OP. Surgery of prostate adenoma. Kiev: Zdorovya. 1981;188. [In Russian].
12. Stakhovsky EO, Vitruk YV. Technique of "ideal" prostatectomy. *Clinical Oncology*. (Special Issue I). 2013;56–58. [In Ukrainian].
13. Smith J. A. et al. Hinmann's atlas of urological surgery. *E Saunders*. 2018;968.
14. Gelfer PI, Blatnoy HP. Modification of simultaneous adenomectomy of the prostate with a blind suture of the bladder. *Urology*. 1959;4:33-36. [In Russian].
15. Van Stockum WJ. Prostatectomia suprapubica extravesical. *Zentralbl. f. Chir*. 1909;36(2):41–43.
16. Millin T. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet*. 1945;2(6380):693-696. doi:10.1016/s0140-6736(45)91030-0
17. Pivovarov PI, Gursky BF, Maksimov VD, Gorovoy VI. Methodology of hemostasis in extra-bladder behind-pubic adenomectomy. *Urol. and nephrol*. 1991;2:37-41. [In Russian].
18. Sernyak PS, Vinentsov YA, Shamraev SN. Surgical treatment of patients with prostate adenoma. Modern methods of treatment of prostate adenoma: Proceedings of the Conf. Scientific Society of Urologists of Ukraine. Kiev. 1997;85-87. [In Russian].
19. Sernyak PS, Vinentsov YA, Shamraev SN, Kobets VG. Modification of the back pubic prostate adenomectomy. Prostate adenoma: Materials of the V International Congress of Urologists. Edited by Prof. A.S. Pereverzeva. Kharkiv: Fact. 1997;164-167. [In Russian].
20. Shamraev SN, Sernyak PS, Vinentsov YA and others. Retropubic prostatectomy – a look into the past. *Man's health*. 2013;4:178-179. [In Russian].
21. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002;167(6):2528-2529.
22. Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol*. 2008;179(2):513-515. doi:10.1016/j.juro.2007.09.065
23. Campbell-Walsh. Urology. Wein A.J. et al. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016;4904.
24. Ferretti M, Phillips J. Prostatectomy for benign prostate disease: open, laparoscopic and robotic techniques. *Can J Urol*. 2015;22 Suppl 1:60-66.
25. Porpiglia F, Terrone C, Renard J, et al. Transcapsular adenomectomy(Millin): a comparative study, extraperitoneal laparoscopy versus open surgery. *Eur Urol*. 2006;49(1):120-126. doi:10.1016/j.eururo.2005.09.017
26. Noguera RS, Rodríguez RC. Open adenomectomy: past, present and future. *Curr Opin Urol*. 2008;18(1):34-40. doi:10.1097/MOU.0b013e3282f0d625
27. Gravas S., Cornu N., Gacci M. et al. EAU Guidelines on management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). EAU. 2021;68.
28. Zargooshi J. Open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia: short-term outcome in 3000 consecutive patients. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2007;10: 374 – 377.
29. Vozianov AF, Pasechnikov SP, Klimenko YN, Gritsai VS. Open prostatectomy in the surgical treatment of benign prostate hyperplasia. *Men's Health*. 2008;1:196-199. [In Russian].
30. Pereverzev AS. Will urologists retain open adenomectomy in the arsenal of treatment. *Men's Health*. 2009;4:230-234. [In Russian].
31. Saydakova NO, etc. The main indicators of urological care in Ukraine for 2015-2016 (departmental edition). Kyiv, 2017;190. [In Ukrainian].
32. Saidakova NO, Stus VP, Dmytryshyn SP, etc. Epidemiology of benign prostatic hyperplasia in Ukraine. *Urology*. 2018;3:5-12. [In Ukrainian].

UDC 616.5-002.2:611.018.74

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.8>**Bondar Serhii,**

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of Skin and Venereal Diseases
with a course of postgraduate education
Vinnytsia National Medical University
University named after M. I. Pirogov
bsa65d@gmail.com
<https://orcid.org/0000000150059420>
Vinnytsia, Ukraine*

Ehab Garibeh,

*Postgraduate at the
Department of skin and venereal diseases
with a course of postgraduate education
Vinnytsia National Medical University
University named after M. I. Pirogov
egaraibe@yahoo.com
<https://orcid.org/0000000256112074>
Vinnytsia, Ukraine*

CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Introduction. Skin lesions in atopic dermatitis (AD) are apparently associated with vascular changes, as blood vessels provide pathways for the transport of immune cells. The aim of the study: study of the state of endothelial dysfunction in patients with atopic dermatitis.

Materials and methods. 70 patients with AD were examined. Groups were formed depending on the SCORAD index (I subgroup – with SCORAD index up to 20 points, II – with SCORAD index 20-40 points, III subgroup – with SCORAD index from 40 and above points). Indicators of endothelial dysfunction of VEGF and VCAM-1 in blood serum were determined by the immunoenzymatic method.

Research results and their discussion. A significant percentage of deviations from the reference interval of both the level of VEGF (52 (74.3%) examined) and VCAM-1 (32 (45.7%) examined) in blood serum among AD patients was established. There were 4.6 times more people of the III subgroup with an elevated level of VEGF in blood serum than patients with a reference value ($p<0.001$) and 1.52 times more than among patients of the I subgroup ($p=0.0121$). Among the patients of the I, only the reference values of the vascular cell adhesion molecule-1 were found. Among individuals of the III subgroup with an elevated level of VCAM-1 was 1.9 times more than with its reference value ($p=0.016$). It was established that the level of VEGF in blood serum in patients of the III was 1.4 times higher compared to the level in patients of the II and 1.68 times higher than in patients of the I. Similar changes were found in the level of VCAM-1 in blood serum in AD patients. The highest level of VCAM-1 was found in patients of the III subgroup, which was 2.2 times higher than that in the II and 5.4 times in the I subgroups. In patients with AD with a minimum duration of the disease (1 year), the level of VEGF in blood serum was within the reference values. Probably the highest value of this indicator was noted in patients with a long course of the disease (16 and more years), ($p<0.05$).

Conclusions. A feature of atopic dermatitis is the development of endothelial dysfunction, namely due to an increase in the level of endothelial vasoactive factors VEGF, VCAM-1 ($p<0.01$). Violation of endothelial function in AD correlates with the severity of the disease ($p<0.05$). The increase in VEGF content is associated with the duration of AD ($p<0.05$).

Key words: vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule1, atopic dermatitis.

Бондар Сергій Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, bsa65d@gmail.com, <https://orcid.org/0000000150059420>, Вінниця, Україна

Ехаб Гарібех, аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, egaraibe@yahoo.com, <https://orcid.org/0000000256112074>, Вінниця, Україна

Особливості ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит

Вступ. Ураження шкіри при atopічному дерматиті (АД), очевидно, пов'язане із судинними змінами, оскільки кровоносні судини забезпечують шляхи транспортування імунних клітин. **Мета дослідження:** вивчення стану ендотеліальної дисфункції у хворих на atopічний дерматит. **Матеріали та методи.** Обстежено 70 хворих на АД. Були сформовані групи залежно від індексу SCORAD (I підгрупа – із індексом SCORAD до 20 балів, II – із індексом SCORAD 20-40 балів, III підгрупа – із індексом SCORAD від 40 і вище балів). Визначали показники ендотеліальної дисфункції VEGF та VCAM-1 у сироватці крові імуноферментним методом.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено значний відсоток відхилень від референтного інтервалу як рівня VEGF (52 (74,3%) обстежених), так і VCAM-1 (32 (45,7%) обстежених) у сироватці крові серед хворих на АД. Значення VEGF та VCAM-1 залежали від підгрупи дослідження. Осіб III підгрупи із підвищеним рівнем VEGF у сироватці крові було в 4,6 рази більше, ніж хворих із референтним значенням ($p < 0,001$) та в 1,52 рази більше, ніж серед хворих I підгрупи ($p = 0,0121$). Серед хворих I підгрупи було виявлено лише референтні значення судинної молекули клітинної адгезії-1. Серед осіб III підгрупи хворих із підвищеним рівнем VCAM-1 було в 1,9 рази більше, ніж із референтним його значенням, ($p = 0,016$). Встановлено, що рівень VEGF у сироватці крові у осіб III підгрупи був у 1,4 рази вищим у порівнянні із рівнем у хворих II підгрупи та в 1,68 рази – із хворими I підгрупи. Аналогічні зміни були виявлені і рівня VCAM-1 у сироватці крові у хворих на АД. Найвищий рівень VCAM-1 був виявлений у хворих III підгрупи, який у 2,2 рази перевищував такий у осіб II та у 5,4 разів у осіб I підгруп. У хворих на АД із мінімальною тривалістю захворювання (1 рік), рівень VEGF у сироватці крові був у межах референтних значень. Вірогідно найбільше значення даного показника було відмічено у хворих при тривалому перебігу захворювання (16 та більше років), ($p < 0,05$).

Висновки. Для atopічного дерматиту особливістю є розвиток ендотеліальної дисфункції, а саме за рахунок підвищенням рівня ендотеліальних вазоактивних факторів VEGF, VCAM-1 ($p < 0,01$). Порушення ендотеліальної функції при АД корелює із тяжкістю захворювання ($p < 0,05$). Підвищення вмісту VEGF пов'язане із тривалістю АД ($p < 0,05$).

Ключові слова: фактор росту ендотелію судин, васкулярна молекула клітинної адгезії-1, atopічний дерматит.

Introduction. Skin lesions in atopic dermatitis (AD) appear to be associated with vascular changes, as blood vessels provide pathways for immune cell transport. Thus, eosinophils and lymphocytes play an important role among angiogenic factors. A crucial interplay between selectins, integrins, cytokines, chemokines, and various growth factors promotes angiogenesis, which leads to the exacerbation of AD. An increase in the adhesiveness of the endothelium and uncontrolled leukocyte adhesion are also of great importance in the pathogenesis of inflammation in AD [1, p. 4639].

It is known that specific surface molecules belonging to adhesive integrins provide close membrane interaction of blood leukocytes between themselves and the endothelium of capillaries, which is a necessary condition for cell migration in case of skin damage. The number of adhesive molecules on the surface of activated structures in AD significantly increases. The conducted studies revealed increased expression of intercellular adhesion molecules (ICAM-1 or CD54) on cells of eosinophils and neutrophils that migrate from the bloodstream or are in tissues, while increased expression of vascular-cellular adhesion molecules (VCAM-1) occurs on the membranes of the endothelium of capillaries) [2, p. 1471 – 1472].

Scientists have confirmed that the upregulation of adhesion molecules is mediated by the release of cytokines, such as interleukin-4, from cells found in atopic skin [3, p. 10661].

In addition, the value of oxidative stress, which is present in patients with atopy, has been proven in the occurrence of endothelial dysfunction [4, p. 1269; 5, p. 2136].

The angiogenic form of endothelial dysfunction is also associated with a violation of neoangiogenesis. The process of neoangiogenesis is a necessary factor for the maintenance of inflammation, preservation of erythema and edema in AD. It is believed that VEGF is a characteristic mediator that helps increase vascular permeability in chronic dermatoses [6, p. 12035]. Some authors believe that changes in microcirculation during remodeling are associated with three mechanisms: angiogenesis, expansion of blood vessels, and increased permeability, and various mediators may participate in these processes [7, p. 783-784]. VEGF was previously known as a vascular permeability factor – the most specific proangiogenic cytokine, which plays a key role in the process of angiogenesis [8, p. 590-591]. It is also believed that VEGF plays a leading role in inflammation mediated by type 2 T-helpers and cytokine production [9, p. 5729].

Despite the fact that the problem of AD is sufficiently covered in the literature and national prevention and treatment programs have been developed, however, the pathogenetic basis of the disease remains the most complex and debatable.

The aim of our research was to study the state of endothelial dysfunction in patients with atopic dermatitis.

Methodology/Methods. The work was performed at the Department of Skin and Venereal Diseases with a course of postgraduate education of Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov from 2019 to 2022, on the basis of the Vinnytsia Regional Clinical Skin and Venereology Center of the Vinnytsia Regional Council. 70 patients with atopic dermatitis were included in the examination using clinical, immunoenzymatic, research methods. We formed groups based on the SCORAD index. The first subgroup consisted of 13 patients with a mild course of the disease (SORAD index up to 20 points), the second – 18 patients with a moderately severe course of AD (SORAD index up to 20-40 points), and the third subgroup – 39 patients with a severe course of the disease (SORAD index from 40 and above points).

All manipulations foreseen by the study design were initiated after providing information and signing informed consent by patients, control group persons, which were conducted in compliance with the ethical principles for human subjects, taking into account the basic provisions of GCP ICH and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on of biomedical research in which a person is the object (World Medical Association Declaration Of Helsinki 1964, 2000, 2008), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (2007) and the recommendations of the Committee on Bioethics under the Presidium of the National Academy of Sciences of Ukraine (2002).

Determination of indicators of endothelial dysfunction: VCAM-1 in blood serum was determined by the immunoenzymatic method using the "Human VCAM-1 ELISA Kit" (MyBioSource, USA, catalog no.: MBS3801534) in the research clinical and diagnostic laboratory of VNMU. named after M.I. Pirogov (certificate of the Ministry of Health of Ukraine on re-certification No. 049/15 dated March 2, 2015).

Human vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum was determined by the immunoenzymatic method for quantitative determination in the SYNLAB laboratory (Kyiv).

Results and Discussion. During the study, a significant percentage of deviations from the reference interval of both the level of VEGF (52 (74.3%) examined) and VCAM-1 (32 (45.7%) examined) in blood serum among patients with atopic dermatitis was established. It should be noted that both VEGF and VCAM-1 values depended on the study subgroup (Table 5.1). Thus, there were 4.6 times more people of the III subgroup with an elevated level of VEGF in blood serum than patients with a reference value ($p < 0.001$) and 1.52 times more than among patients of the I subgroup ($p = 0.0121$). Among the examined patients of the II subgroup, there were also more patients with an increased level of VEGF in blood serum than with its reference value ($p = 0.003$).

The results of the value of VCAM-1 in blood serum, depending on the subgroup of the study, are also noteworthy (Table 1). Thus, only the reference values of vascular cell adhesion molecule-1 were found among patients of subgroup I. Whereas, among persons of the III subgroup of patients with an elevated level of VCAM-1 was 1.9 times more than with its reference value ($p = 0.016$) and 3 times more than among the examined subjects of the II subgroup ($p = 0.001$). Among the patients of the II subgroup, almost the same number of patients with both the reference value of VCAM-1 and its elevated level in blood serum was found ($p = 0.741$).

It is worth noting that patients with atopic dermatitis, regardless of the subgroup of the study, who had a significantly lower level of VEGF in blood serum compared to the indicator of the control group need more in-depth observation. Since, according to the literature, a low level of vascular endothelial growth factor in blood serum can predict AD persistence [10, p. 035002].

In the following, we analyzed the level of markers of endothelial dysfunction in blood serum of AD patients. It was established that the level of VEGF in blood serum in patients of subgroup III was 1.4 times higher compared to the level in patients of subgroup II and 1.68 times higher than in patients of subgroup I. It should also be noted that the level of VEGF in the blood serum of patients of III and II subgroups had a significant difference compared to the value of the indicator in the control group, $p < 0.001$.

Similar changes were found in the level of VCAM-1 in blood serum among AD patients depending on the study subgroup. Thus, the highest level of the vascular cell adhesion molecule-1 was found in patients of the III subgroup, which was 2.2 times higher than in individuals of II and 5.4 times in individuals of I subgroups. The difference in the level of VCAM-1 in patients of the II subgroup was also significant in comparison with the level in patients of the I subgroup, $p < 0.001$.

On the other hand, in patients of the I subgroup, both the level of VEGF and VCAM-1 in blood serum did not have a significant difference compared to the indicator in the control group, $p > 0.05$.

The next step of the study was to analyze the correlation between indicators of endothelial dysfunction and the SCORAD index in the examined patients. Thus, we established a direct moderate correlation between vascular endothelial growth factor and the SCORAD index in patients of the III subgroup ($r = 0.621$; $p = 0.004$), II subgroup ($r = 0.571$; $p = 0.0032$) and a weak one in patients of the I subgroup ($r = 0.339$; $p = 0.042$).

Table 1

Frequency of deviations from the reference interval of the VEGF index among patients with atopic dermatitis (m, %, p, χ^2)

Indicator	I subgroup (n=13)	II subgroup (n=18)	III subgroup (n= 39)	Control group
VEGF < 150 pg/ml	6 (46,15)	5 (27,78)***	7 (17,95)*,**	
VEGF > 150 pg/ml	7 (53,85)	13 (72,22)	32 (82,05)	
DI	0.97 (0.72, 1.37)	1.42 (1.16,1.38)	1.49 (1.31,1.8)	
χ^2	0.005	8.069	9.176	
P	0.867	0.003	<0.001	
VEGF (pg/ml) Me (Q1 – Q3)	164.13 (143,25-181.22)	197.68 ^^ (183,58-208,11)	276.10 ^ (212,11-341.28)	151.12 (116,13-155.21)
VCAM-1 <22,29 ± 2,51 ng/ml	13 (34.2)	10 (26.32)	15 (39.5)#	
VCAM-1 >22,29 ± 2,51 ng/ml	0	8 (25.0)	24 (75)	
DI	1.46 (1.17, 1.81)	1.23 (0.81, 1.72)	4.61 (1.24, 9.3)	
χ^2	18.17	0.931	5.539	
P	<0.001	0.741	0.016	
VCAM-1 (ng/ml) Me (Q1 – Q3)	26,04 (23,7-29,7)	65,46&& (34,1-254,1)	140,87* (38,5-487,1)	22,29 (19,5-24,4)

Notes: * probable difference when comparing the VEGF indicator of III subgroup and I subgroup, $p = 0.0121$;

** probable difference when comparing the VEGF index of III subgroup and II subgroup, $p = 0.1153$;

*** probable difference when comparing the VEGF index of II subgroup and I subgroup, $p = 0.1241$.

Probable difference when comparing VCAM-1 indicator of III subgroup and II subgroup, $p = 0.001$.

^ – probable difference when comparing the VEGF III subgroup with other subgroups and the control group, $p < 0.001$;

^^ – probable difference when comparing the VEGF indicator of the II subgroup with the value of the I subgroup and the control group, $p < 0.05$;

& – probable difference when comparing the VCAM-1 indicator of the III subgroup with other subgroups and the control group, $p < 0.001$;

&& – a probable difference when comparing the VCAM-1 indicator of the II subgroup with the value of the I subgroup and the control group, $p < 0.001$.

Instead, a weak positive correlation was found between VCAM-1 index and SCORAD index regardless of the severity of atopic dermatitis.

In a further study, we found comparisons of endothelial dysfunction in patients both at the beginning of AD and during the duration of the pathological process. Thus, in AD patients with a minimum duration of the disease (1 year), the level of VEGF in blood serum was the lowest. At the same time, probably the highest value of this indicator was noted in patients with a long course of the disease (16 and more years), ($p < 0.05$).

On the other hand, the level of VCAM-1 in blood serum in patients with AD did not have a consistent dependence on the duration of the disease. However, the lowest level

of VCAM-1 in blood serum was found in patients with a disease duration of 1 year, $p < 0.05$.

The perspective of our further research will be to study the effect of vitamin D on markers of endothelial dysfunction. According to literature data, hydroxyvitamin D may influence VEGF expression [11, p. 108444].

Conclusions. For atopic dermatitis, the key feature is the development of endothelial dysfunction, namely due to an increase in the level of endothelial vasoactive factors VEGF, VCAM-1 ($p < 0.01$).

At the same time, the violation of endothelial function in such patients correlates with the severity of the disease ($p < 0.05$). In addition, an increase in the content of VEGF is associated with the duration of the disease ($p < 0.05$).

Information on conflict of interest. There is no conflict of interest.

Funding information. The author guarantees that he did not receive any remuneration in any form that could influence the results of the work.

The personal contribution of each author to the performance of the work: Bondar Serhii – idea, aim.

Ehab Garibeh – collection of research material, analysis of the obtained results, preparation of the text of the article.

LITERATURE

1. Mastrafsi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J. Clin. Med.* 2022 11: 4639. <https://doi.org/10.3390/jcm11164639>
2. Ziehfrend S, Tizek L, Hangel N, Fritzsche M, Weidinger S. et al. Requirements and expectations of high-quality biomarkers for atopic dermatitis and psoriasis in 2021—A two-round Delphi survey among international experts. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 36: 1467-1476.
3. Gallegos-Alcalá P, Jiménez M, Cervantes-García D, Salinas E. The Keratinocyte as a Crucial Cell in the Predisposition, Onset, Progression, Therapy and Study of the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19): 10661 doi: 10.3390/ijms221910661
4. Krajina I, Stupin A, Šola M, Mihalj M. Oxidative Stress Induced by High Salt Diet—Possible Implications for Development and Clinical Manifestation of Cutaneous Inflammation and Endothelial Dysfunction in Psoriasis vulgaris. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(7): 1269. doi: 10.3390/antiox11071269
5. Hanusch B, Sinnigen K, Brinkmann F, Dillenhöfer S, Frank M, Jöckel KH, et. all. Characterization of the L-Arginine/Nitric Oxide Pathway and Oxidative Stress in Pediatric Patients with Atopic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(4): 2136. <https://doi.org/10.3390/ijms23042136>
6. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders *J. Mol. Sci.* 2021; 22, 12035. <https://doi.org/10.3390/ijms22112035>
7. Luengas-Martinez A, Paus R, Helen S. Antivasular endothelial growth factor-A therapy: a novel personalized treatment approach for psoriasis. *Young iBritish Journal of Dermatology.* 2022; 186, 782–791.
8. McAleer MA, Jakasa I, Hurault G, Sarvari P, McLean WHI, Tanaka iD RJ et al. Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis. *British Journal of Dermatology.* 2019; 180, 586–596.
9. Bocheva GSt, Slominski RM, Slominski AT. Immunological Aspects of Skin Aging in Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22, 5729. <https://doi.org/10.3390/ijms22115729>
10. Liu X, Michael S, Bharti K, Ferrer M, Song MJ. A Biofabricated Vascularized Skin Model of Atopic Dermatitis for Preclinical Studies. *Biofabrication.* 2020; 12(3): 035002. doi:10.1088/1758-5090/ab76a1.
11. Zhao JW, Ping JD, Wang YF, Liu XN, Li N, Hu ZL, Ming L. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 pathway in chronic spontaneous urticaria. *Clin. Immunol.* 2020; 215, 108444. doi: 10.1016/j.clim.2020.108444

*Гаман Ірина Олегівна,
кандидат медичних наук,
асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
імені професора М.М. Березницького,
Івано-Франківський національний медичний університет
gamanira@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1101-5294>
м. Івано-Франківськ, Україна*

Клінічне значення інсулінорезистентності та В-типу натрій-уретичного пептиду при структурному ремоделюванні лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом

Вступ. Метаболічний синдром (МС) – це поєднання клінічних (артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальне ожиріння) та метаболічних (інсулінорезистентність, дисліпідемія) порушень, які є чинниками ризику серцево-судинних ускладнень. Серед численних факторів розвитку структурного ремоделювання міокарда важливе патогенетичне значення має АГ, гіперінсулінемія та порушення метаболізму натрій-уретичних пептидів. **Мета дослідження** – оцінити вплив інсулінорезистентності у взаємозв'язку з В-типом натрій-уретичного пептиду (BNP) на показники структурного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на АГ з МС. **Матеріали та методи.** Обстежено 124 хворих на АГ з МС. Проведено визначення рівнів ендogenous інсуліну (ЕІ) в умовах перорального глюкозо-толерантного тесту, визначення рівня BNP в крові, ехокардіографію. Залежно від рівня ЕІ хворих розподілено на три групи. **Результати досліджень та їх обговорення.** У хворих на АГ з МС в різній мірі виявлено зміни структурно-функціональних показників ЛШ залежно від типу інсулінемії. Наявність реактивної та спонтанної гіперінсулінемії у хворих на АГ з МС сприяє розвитку переважно концентричної гіпертрофії міокарда зі збільшенням індексу маси міокарда ЛШ у 1,7 і 1,8 рази, виникненню діастолічної дисфункції ЛШ І типу та збільшення рівня BNP в крові > 120 пг/мл. Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ЕІ натще та BNP. Максимальне значення BNP спостерігається у хворих із спонтанною гіперінсулінемією та серцевою недостатністю (СН). **Висновки.** 1. У хворих на АГ з МС найбільш виражені зміни показників структурного ремоделювання ЛШ виявились характерними при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії. 2. Виявлено пряму кореляційну залежність між показником індексу маси міокарда ЛШ та рівнем ЕІ у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності із розвитком переважно концентричної гіпертрофії і виникненню діастолічної дисфункції ЛШ, що асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень. 3. У хворих на АГ з МС інсулінорезистентність супроводиться підвищенням рівнем BNP в крові, що пов'язано із виникненням і прогресуванням СН та активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

Ключові слова: метаболічний синдром, інсулінорезистентність, В-тип натрій-уретичного пептиду, ремоделювання, лівий шлуночок.

Haman Iryna Olehivna, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propedeutics of Internal Medicine named after Professor M.M. Berezhnyskyi, Ivano-Frankivsk National Medical University, gamanira@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1101-5294>, Ivano-Frankivsk Ukraine

Clinical significance of insulin resistance and B-type natriuretic peptide in structural remodeling of the left ventricle in hypertensives with metabolic syndrome

Introduction. The metabolic syndrome is a combination of clinical (arterial hypertension, abdominal obesity) and metabolic (insulin resistance, dyslipidemia) disorders that are risk factors for cardiovascular complications. Among the numerous factors of structural remodeling of the myocardium, arterial hypertension, hyperinsulinemia and disorders of sodium-urethric peptide metabolism have an important pathogenetic value. **The aim of the study** is to evaluate the influence of insulin resistance in relation to B-type natriuretic peptide (BNP) on indicators of structural remodeling of the left ventricle in hypertensives with metabolic syndrome. **Materials and methods.** Were examined 124 patients with arterial hypertension with metabolic syndrome. Endogenous insulin levels were determined under the conditions of an oral glucose tolerance test, BNP level in blood were measured and echocardiography was performed. Depending on the level of endogenous insulin, patients were divided into three groups. **Research results and their discussion.** In hypertensives with metabolic syndrome were found changes to varying degrees in the structural and functional indicators of the left ventricle, depending on the type of insulinemia. The presence of reactive and spontaneous hyperinsulinemia in hypertensives with metabolic syndrome contributes to the development of predominantly concentric myocardial hypertrophy with an increase in left ventricular myocardial mass index by 1.7 and 1.8 times, the occurrence of diastolic dysfunction of the left ventricle type I and an increase in BNP level in the blood > 120 pg / ml. Were revealed direct correlations between the fasting endogenous insulin level and BNP. The maximum value of BNP is observed in patients with spontaneous hyperinsulinemia and heart failure. **Conclusions.** 1. In hypertensives with metabolic syndrome, the most pronounced changes in indicators of structural remodeling of the left ventricle were characteristic of reactive and spontaneous hyperinsulinemia. 2. A direct correlation between the left ventricular myocardial mass index and the level of endogenous insulin was revealed as the severity of insulin resistance increases with the development of predominantly concentric hypertrophy and the emergence of left ventricular diastolic dysfunction, which is associated with an increased risk of cardiovascular complications. 3. In hypertensives with metabolic syndrome, insulin resistance is accompanied by an increased level of BNP in the blood, which is associated with the occurrence and progression of heart failure and the activation of antihypertrophic processes to reduce myocardial remodeling.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, B-type natriuretic peptide, remodeling, left ventricle.

Вступ. Наявність гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), як раннього субклінічного маркера ураження серця у хворих на АГ, є фактором ризику виникнення серцево-судинних, цереброваскулярних, ниркових ускладнень та раптової серцевої смерті [1]. Так, за даними дослідження MAVI, збільшення маси ЛШ на кожні 39 г/м² асоціюється із 40% збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень [2]. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ГЛШ становить 16%. Зростання поширеності ГЛШ пов'язують не лише із підвищенням артеріального тиску, а й з ожирінням, МС, цукровим діабетом [3]. Доведено, що інсулін має патогенетичний вплив на регуляторні механізми підвищення артеріального тиску [4]. Гіперінсулінемія (ГІ) та інсулінорезистентність, які є невід'ємними компонентами метаболічного синдрому (МС), сприяють активації симпатoadреналової системи, розвитку гіперволемії, внаслідок підвищення реабсорбції іонів натрію і води у ниркових канальцях. Гіперінсулінемія веде до зниження синтезу оксиду азоту в ендотелії, а також до стимуляції факторів клітинного росту не лише судинній стінці, а й в міокарді. За даними літератури, у хворих із цукровим діабетом 2 типу та надмірною масою тіла інсулінорезистентність негативно корелює зі швидкостями систолічного і діастолічного наповнення ЛШ, а ГІ безпосередньо сприяє розвитку гіпертрофії міокарда [5]. Доведено, що ГІ впливає на підвищення рівня ангіотензину II та збільшує щільність рецепторів першого типу в міокарді шлуночків. Причому, ангіотензин II виступає в ролі прозапального фактора та стимулятора інтерстиціального фіброзу міокарда та вазоконстрикції.

Гомеостаз рідини в організмі шляхом натрійурезу регулюється також нейрогормонами – натрій-уретичні пептидами – з протилежною дією до ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. При збільшенні тиску на стінки ЛШ із кардіоміоцитів вивільняється про-В-тип натрій-уретичного пептиду (BNP), який під впливом протеаз розщеплюється з утворенням біологічно активної частини – BNP [6]. Натрій-уретичні пептиди також впливають на судинний тонус, зменшуючи синтез ангіотензину II і адреналіну. Вони пригнічують розвиток запальних, проліферативних і гіпертрофічних процесів в міокарді, що в свою чергу перешкоджає його ремоделюванню [7]. При дисфункції лівого шлуночка та серцевій недостатності рівень BNP в крові зростає [8]. Тому, важливим є визначення рівня натрій-уретичних пептидів, зокрема BNP, для оцінки прогнозу і визначення ризику розвитку СН у хворих на АГ з МС [9].

Мета дослідження – оцінити вплив інсулінорезистентності у взаємозв'язку з BNP на показники структурного ремоделювання ЛШ у хворих на АГ з МС.

Методологія та методи дослідження. Обстежено 124 хворих на АГ II-III стадії (чоловіки – 31, жінки – 93), віком (59±11) років, з трьома і більше ознаками МС за критеріями АТР III (2001). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку. Діагноз АГ верифікували відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України та Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ЄТГ/ЄТК, 2018) [10, 11]. Діагностику МС проводили відповідно до критеріїв АТР III (2001).

Всім хворим було проведено пероральний глюкозолерантний тест із паралельним визначенням рівня ЕІ натще і через 2 години після навантаження глюкозою та визначення рівня BNP (імуоферментний метод, аналізатор PR 2100 (Sanofi Diagnostic Pasteur, France), тест «Elisa», (Germany)).

Залежно від рівня ЕІ пацієнтів розподілено на групи: 1 група – 42 хворих із нормальним рівнем ЕІ (8-20 мкОд/мл) натще та через 2 години після навантаження глюкозою; 2 група – 32 хворих з реактивною ГІ (базальний рівень ЕІ в межах норми, через 2 години після навантаження > 20 мкОд/мл); 3 група – 50 хворих із спонтанною ГІ (рівень ЕІ натще та через 2 години після навантаження > 20 мкОд/мл). Стан серцевої гемодинаміки вивчали методом ЕхоКГ на ехокардіографі Toshiba SSH-60 А (Японія) в М- і В-режимі з парастернальної, субкостальної, супрастернальної та апікальної позицій. Визначали наступні показники: кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, см; кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, см; кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, мл; кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, мл; фракція викиду (ФВ) ЛШ, %; товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ, мм в діастолу; товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), мм в діастолу.

Обчислювали масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) за формулою Penn Convention: $MM\text{ ЛШ} = 1,04 \times ([КДР + ТЗС + ТМШП]^3 - [КДР]^3) - 13,6$.

Враховуючи рекомендації ЄТГ/ЄТК (2013), використовували гендерні норми для діагностики ГЛШ. Масу міокарда ЛШ аналізували окремо: > 125 г/м² для чоловіків та > 110 г/м² для жінок за індексом маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Індекс маси міокарда ЛШ розраховували як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла (ППТ). Площу поверхні тіла вираховували за формулою Du Bois: $ППТ = (вага^{0,425}) \times (ріст^{0,725}) \times 0,007184$. Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ обчислювали за формулою: $ВТС\text{ ЛШ} = (ТЗС\text{ ЛШ} + ТМШП) / КДР\text{ ЛШ}$.

Визначали типи ремоделювання ЛШ за класифікацією A. Ganau: -нормальна геометрія – ІММ ЛШ не підвищений, ВТС<0,45; концентричне ремоделювання – ІММ ЛШ не підвищений, ВТС>0,45; ексцентрична гіпертрофія – ІММ ЛШ підвищений, ВТС<0,45; -концентрична гіпертрофія – ІММ ЛШ підвищений, ВТС>0,45.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0, StatSoft, USA. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Достовірними вважалися показники при $p < 0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз результатів ЕхоКГ в обстежених хворих свідчить про порушення в різній мірі структурно-функціональних показників ЛШ залежно від типу інсулінемії (табл. 1).

У хворих 1; 2 і 3 груп виявили лише тенденцію до зниження показника ФВ ЛШ порівняно зі здоровими ($p > 0,05$). Показники ТМШП, ТЗС ЛШ були достовірно підвищеними порівняно зі здоровими ($p < 0,05$), най-

Ехокардіографічні показники у хворих на АГ з МС залежно від типу інсулінемії (M±m)

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=20)	1 група (n=42)	2 група (n=32)	3 група (n=50)
1	2	3	4	5
КСР ЛШ, см	3,47±0,18	3,50±0,36	3,78±0,10	3,83±0,12
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КДР ЛШ, см	4,56±0,10	4,92±0,44	5,18±0,39	5,38±0,41
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КСО ЛШ, мл	38,91±3,59	50,88±7,10	59,00±8,19	63,71±9,69
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
КДО ЛШ, мл	115,136,23	122,42±8,65	136,62±7,97	140,03±6,01
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
ТЗС ЛШ, см	0,97±0,01	1,17±0,12	1,19±0,13	1,21±0,14
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ТМШП, см	0,89±0,14	1,20±0,13	1,23±0,12	1,26±0,13
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ВТС ЛШ	0,41±0,02	0,46±0,04	0,50±0,06	0,53±0,07
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ФВ ЛШ, %	60,45±4,71	58,64±4,51	56,20±4,67	55,86±5,13
		$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ММ ЛШ, г	162,98±11,0	265,46±12,30	298,38±11,53	327,54±13,63
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ІММ ЛШ, г/м ²	93,67±6,32	141,96±8,61	158,71±6,61	167,11±7,32
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
пік Е, м/с	0,78±	0,63±0,03	0,61±0,05	0,59±0,06
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
пік А, м/с	0,59±	0,66±0,02	0,72±0,03	0,75±0,05
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Е/А, од.	1,32±0,04	0,89±0,04	0,82±0,02	0,78±0,04

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
IVRT, мс	0,064±0,002	0,067±0,005	0,068±0,003	0,069±0,003
		$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. p_1 – достовірність різниці порівняно зі здоровими; 2. p_2 – достовірність різниці порівняно з 1 групою; 3. p_3 – достовірність різниці порівняно з 2 групою.

більші значення виявлено у хворих із реактивною та спонтанною ГІ.

Показник ВТС ЛШ, зважаючи на описані вище закономірності зміни товщини міокарда та КДР ЛШ, мав тенденцію до зростання у хворих 1 групи ($p > 0,05$) та виявився достовірно підвищеним у 2 і 3 групі порівняно зі здоровими ($p < 0,05$).

Маса міокарда ЛШ в обстежених хворих суттєво відрізнялася від показника здорових осіб. Зокрема, у хворих 1; 2; 3 групи показник ММ ЛШ перевищував показник здорових у 1,6; 1,8; 2,0 рази відповідно ($p < 0,05$). За величиною ІММ ЛШ теж констатовано вірогідні відмінності. Так, ІММ ЛШ у хворих 1; 2; 3 групи перевищував у 1,5; 1,7; 1,8 рази відповідно значення у здорових осіб ($p < 0,05$).

Проведено вивчення кореляційного зв'язку між рівнем ЕІ натще та ІММ ЛШ у хворих із різними типами інсулінемії. У 1 і 2 групах виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок – ($r = 0,3835$; $p = 0,0001$) і ($r = 0,4387$; $p = 0,0001$) відповідно, у 3 групі із спонтанною ГІ – сильний кореляційний зв'язок ($r = 0,6098$; $p = 0,0001$).

Виявлені зміни показників ремоделювання ЛШ у більшості хворих на АГ з МС та характеризувались появою переважно концентричної та ексцентричної ГЛШ (мал. 1). Зокрема, у хворих 1 групи в 52,2% випадків мала місце концентрична ГЛШ. У той же час у третини таких хворих (32,6%) виявлено ексцентричну ГЛШ і лише в поодиноких випадках мала місце нормальна геометрія ЛШ (10,9%) або концентричне ремоделювання (4,3%).

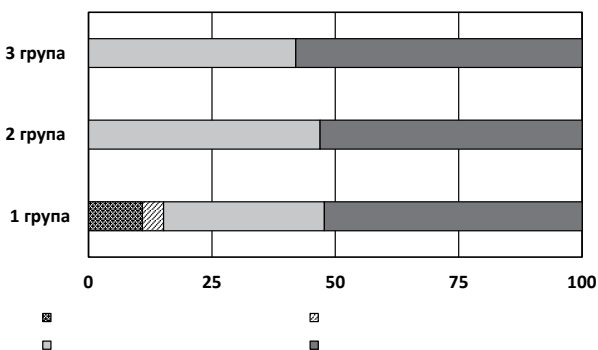


Рис. 1. Типи ремоделювання ЛШ у хворих на АГ з МС залежно від рівня ЕІ

У хворих 2 групи дещо переважала концентрична ГЛШ – 53,1% випадок, ексцентричну ГЛШ виявили

у 46,9% випадків. Натомість, у 3 групі значно переважала концентрична ГЛШ – 58,0% випадків.

Аналізуючи стан діастолічної функції ЛШ, виявлено зниження швидкості раннього діастолічного наповнення при ГІ. Зокрема, показник піку Е знизився на 19,23% в 1 групі, у хворих 2 групи – на 23,07%, у 3 групі – на 24,36% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Показник піку А – швидкість пізнього діастолічного наповнення у хворих 1 групи виявився достовірно збільшеним на 11,86%, у 2 групі – на 22,03%, у 3 групі – на 27,12% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Вказані вище вірогідні зміни піку Е і А ($p < 0,05$) обумовили зміни співвідношення Е/А. Так, у 1 групі співвідношення Е/А було знижене на 32,58%, в 2 групі – на 37,88%, у 3 групі – на 40,15% порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$), що свідчить про наявність діастолічної дисфункції І типу у хворих із МС, найбільш виражене за наявності ГІ. Величина IVRT мала тенденцію до підвищення у хворих всіх груп ($p > 0,05$).

Отже, більш виражене зменшення піку Е та зростання піку А, зменшення співвідношення Е/А виявилось характерним при наявності реактивної та спонтанної ГІ. Це може розцінюватися як прояв зростання впливу серця передсердя у діастолічне наповнення, що свідчить про розвиток діастолічної дисфункції ЛШ І типу (гіпертрофічний) у хворих на АГ з МС.

Серед маркерів ураження серця та розвитку СН визнано підвищення вмісту BNP в крові. У хворих 1 групи показник BNP мав тенденцію до зростання і виявився підвищеним на 14,9% порівняно із показником у здорових – 103,8 пг/мл ($p > 0,05$). У хворих 2 групи відмічалась достовірне збільшення рівня BNP на 23,9% ($p < 0,05$), у хворих 3 групи – на 31,5% порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). Рівень BNP у хворих 3 групи перевищував на 14,5% відповідний показник у 1 групі ($p < 0,05$). Проте, достовірно не відрізнявся від рівня BNP у хворих 2 групи ($p > 0,05$).

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем ЕІ натще та BNP у хворих із різними типами інсулінемії. У 1 і 2 групах кореляційний зв'язок був середньої сили: ($r = 0,4859$; $p = 0,0002$) і ($r = 0,5975$; $p = 0,0002$) відповідно; у 3 групі – сильний кореляційний зв'язок – ($r = 0,7993$; $p = 0,0001$).

Отже, порушення метаболізму натрій-уретичних пептидів слугує своєрідним діагностичним і прогностичним маркером виникнення та прогресування СН. Підвищення рівня BNP в крові у хворих на АГ з МС може бути пов'язане із активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

Висновки з дослідження.

1. У хворих на АГ з МС найбільш виражені зміни показників структурного ремоделювання ЛШ виявились характерними при реактивній та спонтанній гіперінсулінемії.

2. Виявлено пряму кореляційну залежність між показником ІММ ЛШ та рівнем ЕІ у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності із розвитком пере-

важно концентричної гіпертрофії і виникненню діастолічної дисфункції ЛШ, що асоціюється зі збільшенням ризику кардіоваскулярних ускладнень.

3. У хворих на АГ з МС інсулінорезистентність супроводиться підвищеним рівнем ВНР в крові, що пов'язано із виникненням і прогресуванням СН та активацією антигіпертрофічних процесів для зменшення ремоделювання міокарду.

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:

Гаман І.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020; 22(2):254-260.
2. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, MD, et al. Left Ventricular Mass and Cardiovascular Morbidity in Essential Hypertension: The MAVI Study. *J. of the American College of Cardiology*. 2001;38 (7):1829-35.
3. Bondar VM, Chernyshova KS. Osoblyvosti kardioremodeliuvannya u patsientiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta metabolichnym syndromom. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2016;1(43):52-60. [In Ukrainian].
4. Bondarenko OO, Sorochka MI. Metabolichnyi syndrom: dovhyi shliakh evoliutsii – vid povnoho zaperechennia do vsesvitnoho vyznannia problemy. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2018;(3):13-19. [In Ukrainian]. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.8987
5. Serhienko VO, Serhienko OO. Tsukrovyy diabet i khronichna sertseva nedostatnist. *Zdorovia Ukrainy*. 2021;19(512):14-17. [In Ukrainian].
6. Maisel A, Duran J, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Failure Clin*. 2018;(14):13-25.
7. Kerkelä R, Ulvila J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10). Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002423>. DOI:10.1161/JAHA.115.002423
8. Nadar S, Shaikh M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card Fail Rev*. 2019; 5(1):50-56.
9. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure/ McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A., et al. *European Heart Journal*. 2021 Sep 21; 42(36):3614-3619. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
10. Klyasyfikatsiia ta standarty nadannia medychnoi dopomohy khvorym na arterialnu hipertenziiu Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy. *Robocha hrupa z arterialnoi hipertenzii ukrainskoi asotsiatsii kardiologiv*. *Arterialna hipertenziia*. 2018;4(60):28-32. [In Ukrainian].
11. Sirenko YuM. Pro novi yevropeiski rekomendatsii z arterialnoi hipertenziiu pislia yikh pershoi prezentatsii (komentar). *Arterialna hipertenziia*. 2018;3(59):19-22. [In Ukrainian].

Запrowальна Ольга Євгенівна,

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
провідний науковий співробітник відділу вивчення процесів старіння і профілактики
метаболічно-асоційованих захворювань,
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
o.zaprovalna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5066-0483>
м. Харків, Україна

Колеснікова Олена Вадимівна,

доктор медичних наук, професор,
заступник директора з наукової роботи,
завідувачка відділу вивчення процесів старіння і
профілактики метаболічно-асоційованих захворювань,
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
kolesnikova1973@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5606-6621>
м. Харків, Україна

Потапенко Анна Василівна,

кандидат медичних наук,
науковий співробітник відділу вивчення процесів старіння і профілактики
метаболічно-асоційованих захворювань,
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
22111986a53@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1658-0156>
м. Харків, Україна

Вовк Кіра Віталіївна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри загальної практики-сімейної медицини медичного факультета,
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
vovkkira1970@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>
м. Харків, Україна

Вплив метаболічних порушень на темпи старіння у пацієнтів помірного кардіоваскулярного ризику

Вступ. Прогнозування кардіоваскулярного ризику (КВР) і ефективності профілактики метаболічно-асоційованих захворювань (МАЗ) є серйозним викликом сучасної медицини. Останнім часом з цією метою запропоновано оцінювати біологічний вік (БВ) людини для своєчасного визначення передчасного старіння. Календарний вік (КВ) є важливим фактором ризику розвитку вік-асоційованих захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання (ССЗ). Біологічний вік (БВ) може бути більш точним для оцінки КВР та прогнозування раннього старіння судин та розвитку атеросклерозу. Наявні дані дозволяють свідчать про взаємозв'язок передчасного старіння із найбільш значущими патогенетичними факторами МАЗ.

Мета: оцінити вплив метаболічних порушень на біологічний вік у пацієнтів помірного кардіоваскулярного ризику та їх значущість для розвитку передчасного старіння.

Матеріали та методи. Усього до обстеження залучено 120 пацієнтів віком від 32 до 59 років, з них 65 жінок (54,17%), які мали помірний КВР за SCORE. Пацієнти були поділені на основну групу (n=67), які мали метаболічні порушення (зайва вага/ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія) та групу порівняння (n=53) без наявності метаболічних порушень. Проведено антропометричні дослідження з калькулюванням індексу маси тіла (ІМТ), дослідження показників вуглеводного обміну та ліпідного обміну. Визначення біологічного віку (БВ) проводили за методиками А.Г.Горелкіна і Б.Б.Пінхасова та П.В.Войтенко. Довжину теломер (ДТ) лейкоцитів крові та букального епітелію визначали методом ПЛР в реальному часі. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica, версія 10.0. **Результати та обговорення.**

БВ пацієнтів, які мали нормальну вагу, не тільки не перевищував КВ, але й був меншим як у основній групі, так і в групі порівняння. В той же час, при наявності зайвої ваги БВ не відрізнявся від КВ в обох групах, а наявність ожиріння призводила до прискорення темпів старіння у пацієнтів основної групи. Визначено, що підвищення індексу маси тіла (ІМТ) та окружності талії (ОТ), гіперінсулінемія, гіперурикемія та високі рівні проатерогенних ліпідів асоціюються із збільшенням БВ незалежно від наявності метаболічних порушень та можуть впливати на темпи старіння. Також наявність зайвої ваги та ожиріння асоційовано із зменшенням довжини теломер та збільшенням БВ.

Висновки. Оцінка передчасного старіння дозволяє встановити осіб з високим ризиком розвитку вік-асоційованих захворювань в той час, коли ще немає наявних клінічних симптомів, та розробити заходи для своєчасної і ефективної профілактики.

Ключові слова: зайва вага, ожиріння, біологічний вік, прискорене старіння, довжина теломер.

Zaprovalna Olga Yevheniivna, Doctor of Medical Science, leading researcher of the Department of the Study of the Aging Processes and Prevention of Metabolic-Associated Diseases, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of National Academy of Medical Science of Ukraine", o.zaprovalna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5066-0483>, Kharkiv, Ukraine

Kolesnikova Olena Vadymivna, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research and Head of Department of the Study of the Ageing Processes and Prevention of Metabolic-Associated Diseases, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of National Academy of Medical Science of Ukraine", kolesnikova1973@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5606-6621>, Kharkiv, Ukraine

Potapenko Anna Vasylivna, PhD, researcher of the Department of the Study of the Aging Processes and Prevention of Metabolic-Associated Diseases, GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of National Academy of Medical Science of Ukraine", 22111986a53@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1658-0156>, Kharkiv, Ukraine

Vovk Kira Vitaliivna, PhD, Associate Professor of Department of General Practice-Family Medicine, Faculty of Medicine of V.N. Karazin V. N. Karazin Kharkiv National University, vovkkira1970@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>, Kharkiv, Ukraine

The impact of metabolic disorders on ageing rates in patients with moderate cardiovascular risk

Introduction. Prediction of cardiovascular risk (CVR) and the effectiveness of prevention of metabolic-associated diseases (MAD) is a serious challenge of modern medicine. Recently, for this purpose, it has been proposed to estimate the biological age (BA) of a person for the timely determination of premature ageing. Calendar age (CA) is an important risk factor for the development of age-related diseases, including cardiovascular disease (CVD). Biological age (BA) may be more accurate for assessing CVR and predicting early vascular ageing and the development of atherosclerosis. The available data allow us to testify about the relationship between premature ageing and the most significant pathogenetic factors of MAD.

Purpose: to assess the impact of metabolic disorders on biological age in patients with moderate cardiovascular risk and the significance for the development of premature ageing.

Materials and methods. 120 patients with moderate CVR (by SCORE) aged from 32 to 59 years (women n=65, 54.17%) were involved in the examination. They were divided into the main group (n= 67) who additionally had metabolic disorders (overweight/obesity, insulin resistance, dyslipidemia) and a comparison group (n=53) without metabolic disorders. All included patients underwent anthropometric studies with calculation of body mass index (BMI), studies of indicators of carbohydrate metabolism and lipid metabolism. Determination of biological age was carried out according to the methods of A.G. Gorelkin and B.B. Pinkhasov and P.V. Voytenko. Telomere length (TL) of blood leukocytes and buccal epithelium was determined by real-time PCR. Statistical data processing was performed using the Statistica program package, version 10.0.

Results and discussion. The BA of normal-weight patients not only did not exceed the CA, but was also lower in both the main group and the comparison group. At the same time, in the overweight patients BA did not differ from CA in both groups, and the presence of obesity led to an acceleration of the rate of ageing in patients of the main group. It was determined that an increase in BMI and waist circumference (WC), hyperinsulinemia, hyperuricemia, and high levels of proatherogenic lipids are associated with an increase in BA regardless of the presence of metabolic disorders and may influence the ageing rate. Also, the presence of overweight and obesity is associated with a decrease in TL and an increase in BA.

Conclusions. Assessment of premature ageing allows to identify persons with a high risk of developing age-related diseases at a time when there are no clinical symptoms yet, and to develop measures for timely and effective prevention.

Key words: overweight, obesity, biological age, accelerated ageing, telomere length.

Вступ. Як свідчать статистичні дані, метаболічно-асоційовані захворювання (атеросклероз, цукровий діабет 2 типу, онкологічні та серцево-судинні захворювання) мають чітку асоціацію з віком [2, 5]. Останнім часом навіть з'явилися нові терміни: «вік-асоційовані захворювання», «хвороби старіння», і саме ці захворювання привертають все більшої уваги, оскільки є провідними причинами смертності населення [21, 23]. В середньому, якщо до 50 років людина має лише два хронічних захворювання, то у людини 70 років їх вже не менш семи [2]. В першу чергу до них відносяться серцево-судинні захворювання (ССЗ), діабет 2-го типу, ниркова і легенева недостатність, онкологічні захворювання, нейродегенеративні захворювання (судинна деменція, хвороби Альцгеймера і Паркінсона) [1, 2, 4, 5, 11].

Клінічні характеристики процесу старіння, як і саме означення старіння, до цих пір не мають чіткого загальноприйнятого опису. Ознаки старіння, як правило, збігаються з симптомами при різних захворюваннях, в тому числі пов'язаних саме з віком. Темп старіння різних систем організму людини теж може істотно відрізнятися і може бути як фізіологічним, так і передчасним [9, 13]. Для визначення індивідуального статусу

старіння було введено поняття біологічного віку (БВ) – загальної психофізичної дієздатності і життєздатності організму, що визначається на підставі біологічних тестів, через порівняння з визначеними параметрами, властивими для цієї вікової групи. Передчасне старіння діагностують, якщо БВ випереджає календарний вік (КВ) [13, 14, 16]. При передчасному старінні виникає раннє зниження пристосувальних механізмів всіх фізіологічних систем організму, відбувається істотне зниження фізичної і розумової активності, що сприяє ранньому розвитку вік-асоційованої патології. Точніше кажучи, БВ описує ступінь втрати загального здоров'я й життєздатності організму. Те, наскільки біологічно старими ми є в певному календарному віці, залежить, передусім, від генетичних чинників, способу життя, а також від умов зовнішнього середовища [7].

БВ як інтегральний показник функціонального стану організму є одним із критеріїв преморбідної діагностики стану здоров'я. БВ – це досягнутий окремим індивідом рівень розвитку морфологічних структур і функціональних процесів життєдіяльності організму, визначений хронологічним віком тієї групи, якій він відповідає за рівнем свого розвитку. У зв'язку з цим

біологічний вік виступає оцінкою індивідуального вікового статусу організму [13, 24].

Переконливих даних, що свідчать про причини різної швидкості старіння або спадковий характер довголіття у людини, поки немає, незважаючи на те, що в світі постійно вивчаються географічні райони або окремі етнічні групи з більш високою часткою населення у віці понад 90 років. З появою нового напрямку – епігенетики, яка досліджує зміни активності генів при незмінній структурі ДНК, найбільш перспективним в даний час стає вивчення епігенетичних механізмів старіння і вік-залежних захворювань [10, 18, 20, 22, 25]. Існують припущення, що епігенетична модифікація генів під впливом факторів ризику, здатна впливати на розвиток та прогресування вік-асоційованих захворювань (ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія натще, дисліпідемія) та в подальшому підвищувати ризик кардіоваскулярної смертності [4, 8, 15, 26-29]. Багато ефектів передчасного старіння можуть бути послаблені змінами в способі життя або доступними в даний час лікарськими засобами, тому дослідження в цьому напрямку дуже важливі для прогнозування ризику різних захворювань, пов'язаних з передчасним старінням населення [3, 6, 7, 12]. Визначення прогностичної значущості епігенетичних маркерів у формуванні різних фенотипів МАЗ може допомогти ранньому виявленню індивідуумів із ознаками передчасного старіння і сприяти своєчасної профілактики МАЗ.

Мета дослідження: оцінити вплив метаболічних порушень на біологічний вік у пацієнтів помірного кардіоваскулярного ризику та значущість для розвитку передчасного старіння.

Методологія та методи дослідження. Дослідження проводилось у відділі вивчення механізмів старіння та профілактики метаболічно-асоційованих захворювань та ІХС на базі клініки ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України». Об'єктом дослідження були пацієнти з помірним рівнем кардіоваскулярним ризиком (КВР) за шкалою SCORE. Усього до обстеження було залучено 120 пацієнтів віком від 32 до 59 років, з них – 65 жінок (54,17%). Пацієнти були розподілені на 2 групи: група порівняння (n=53) – пацієнти з помірним КВР без наявності метаболічних порушень, основна група (n= 67) – пацієнти з помірним ризиком

розвитку серцево-судинних захворювань у поєднанні з метаболічними порушеннями (інсулінорезистентність, зайва вага/ожиріння, дисліпідемія). Усі обстежені пройшли дослідження згідно з протоколом: антропометричні дослідження з калькулюванням індексу маси тіла (ІМТ), дослідження показників вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові. Визначення біологічного віку проводили за методиками А.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова та П.В. Войтенко. Стан вуглеводного, ліпідного обміну оцінювали за допомогою загальноприйнятих методів. Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення відносної довжини теломер лейкоцитів крові та букального епітелію. Довжину теломер (ДТ) визначали методом ПЛР в реальному часі. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica, версія 10.0. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стюдента. Критичний рівень значимості для всіх перевіраних статистичних гіпотез приймався $p < 0,05$, що є загальноприйнятим в медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення.

Останнім часом все більшу увагу взаємозв'язку метаболічних порушень та старіння. Для визначення цього питання нами було проведено порівняльний аналіз календарного та біологічного віку у трьох категорій пацієнтів, що відрізнялись між собою за ваговим статусом (табл. 1).

БВ пацієнтів, які мали нормальну вагу, не тільки не перевищував КВ, але й був меншим як у основній групі, так і в групі порівняння. В той же час, при наявності зайвої ваги БВ не відрізнявся від КВ в обох групах. А наявність ожиріння призводила до прискорення темпів старіння у пацієнтів основної групи: БВ в основній групі, розрахований за методами А.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова (БВ/Гор.-Пінх.) та П.В. Войтенко (БВ/Войт.), в обох групах був достовірно вищий за КВ у пацієнтів з ожирінням ((62,8 \pm 9,8) та (63,8 \pm 9,4) років проти (55,8 \pm 9,0) відповідно) ($p < 0,005$) (табл. 1).

Попередні дані свідчать про те, що порушення обміну речовин і ожиріння мають безліч впливів на

Таблиця 1

Календарний та біологічний вік пацієнтів в залежності від наявності зайвої ваги/ожиріння ($M \pm SD$)

ІМТ	КВ	БВ/Гор.-Пінх.	БВ/Войт.	p
	1	2	3	
<i>Група порівняння, n=53</i>				
Нормальний, n= 32	33,0 \pm 10,5	28,8 \pm 4,4	35,2 \pm 7,7	$P_{1-2} = 0,0410$ $P_{1-3} = 0,3429$
Надмірна вага, n= 21	36,4 \pm 9,9	38,9 \pm 8,0	35,7 \pm 8,9	$P_{1-2} = 0,3735$ $P_{1-3} = 0,8108$
<i>Основна група, n= 67</i>				
Нормальний, n= 19	50,1 \pm 10,3	42,7 \pm 5,7	44,0 \pm 5,6	$P_{1-2} = 0,0095$ $P_{1-3} = 0,0294$
Надмірна вага, n= 33	47,6 \pm 10,5	47,7 \pm 8,9	46,2 \pm 10,4	$P_{1-2} = 0,9668$ $P_{1-3} = 0,5882$
Ожиріння, n= 15	55,8 \pm 9,0	62,8 \pm 9,8	63,8 \pm 9,4	$P_{1-2} = 0,0496$ $P_{1-3} = 0,0243$

клітинну фізіологію та темпи біохімічних реакцій, що призводить до розвитку патологічних станів та сприяє укороченню тривалості життя [27, 28]. Вплив метаболічних порушень на процеси старіння опосередковано підтвердилось скороченням теломер, що спостерігалось в окремих дослідженнях [17, 30].

В нашому дослідженні також як в групі порівняння так і в основній групі спостерігалось укорочення ДТ при зростанні ваги більше нормальних значень (табл. 2).

Ще один антропометричний показник зазнав нашої уваги. Підвищення окружності талії, що розраховувалось окремо для жінок і чоловіків згідно діючим рекомендаціям, неоднаково вплинуло на ДТ в залежності від наявності метаболічних порушень. В групі порівняння не було вірогідної різниці в ДТ в залежності від ОТ, в той час як у пацієнтів основної групи спостерігалось зниження ДТ крові при підвищенні ОТ (табл. 3).

При аналізі залежності БВ від показників вуглеводного обміну був встановлений вплив рівня інсуліну на БВ у пацієнтів з метаболічними порушеннями. Підвищення рівня інсуліну супроводжувалось вірогідним збільшенням БВ відносно КВ у пацієнтів основної групи: (54,9±9,9) років проти (51,6±8,3) років відповідно (p< 0,05).

Відомо, що метаболічні порушення, включаючи гіперглікемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпідемію, індукують взаємопов'язані процеси у стінці судин та сприяють посиленню окислювального стресу, апоптозу та проникності судин, сприяючи кардіоваскулярному старінню та підвищуючи ризик розвитку ССЗ [1]. Відомо, що для осіб похилого віку характерний вісцеральний тип ожиріння та накопичення старіючих клітин з запальним

фенотипом, що призводить до високого рівня прозапальних цитокінів в крові, які можуть перешкоджати передачі сигналів інсуліну. Інсулінорезистентність часто вважають причиною несприятливих фенотипів старіння та пов'язаних з віком станів. Гіпотеза, щодо впливу на механізми інсулінорезистентності для гальмування старіння на даний час проходить випробування у декількох дослідженнях, які оцінюють антивікову дію метформіну.

При аналізі зв'язку показників ліпідного обміну із БВ було встановлено, що наявність дисліпідемії сприяє прискоренню старіння: вірогідне перебільшення БВ над КВ (p< 0,05) при дисліпідемії спостерігалось при розрахування БВ за обома методиками.

Оцінка залежності ДТ від наявності дисліпідемії не встановила вірогідних розбіжностей у пацієнтів групи порівняння. Також не було встановлено змін ДТ в крові пацієнтів основної групи, тоді як довжина теломер в букальному епітелії пацієнтів основної групи знижувалась з появою дисліпідемії (табл. 4).

Метаболізм ліпідів відіграє важливу роль в процесі старіння. У людей спостерігається вік-залежне збільшення рівня тригліцеридів, тоді як рівні лізофосфатидилхоліну в крові має тенденцію до зниження. Ці дані припускають, що ліпід-залежні втручання можуть не тільки мати позитивний вплив на ліпідний обмін, але й поліпшити загальний стан здоров'я та протидіяти старінню [28].

Для визначення темпів старіння після визначення БВ за методиками А.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова та П.В. Войтенка, було розраховано показник дельта, що представляє собою різницю між БВ та КВ. Згідно зі значенням цього показника всі пацієнти були поділені

Таблиця 2

Довжина теломер пацієнтів в залежності від ІМТ (M ± SD)

Групи	ІМТ	ДТ в групі порівняння		ДТ в основній групі	
		В крові	В бук. епіт.	В крові	В бук. епіт.
1.	Нормальна вага	1,03±0,56	1,04±0,16	1,03±0,39	1,20±0,44
2.	Надмірна вага	0,78±0,20	1,18±0,34	0,94±0,33	0,85±0,13
3.	Ожиріння	-	-	0,78±0,19	0,93±0,23
	p	$P_{1-2}=0,0489$	$P_{1-2}=0,0486$	$P_{1-2}=0,3799$ $P_{1-3}=0,0298$ $P_{2-3}=0,7776$	$P_{1-2}=0,0498$ $P_{1-3}=0,0243$ $P_{2-3}=0,0877$

Таблиця 3

ДТ пацієнтів в залежності від окружності талії (M ± SD)

ОТ	ДТ в групі порівняння, n=53		ДТ в основній групі, n= 67	
	В крові	В бук. епітелії	В крові	В бук. епітелії
Нормальний	0,85±0,34	1,15±0,32	0,96±0,34	0,95±0,22
Підвищений	0,88±0,28	1,01±0,41	0,79±0,20	0,91±0,24
p	0,7531	0,1809	0,0121	1,0

Таблиця 4

ДТ пацієнтів залежно від наявності дисліпідемії (M ± SD).

	Дисліпідемія	ДТ в групі порівняння, n=53		ДТ в основній групі, n= 67	
		В крові	В бук. епітелії	В крові	В бук. епітелії
1	Немає	0,97±0,42	0,94±0,35	0,77±0,16	1,10±0,20
2	Є	0,99±0,35	1,10±0,45	0,86±0,34	0,89±0,36
	p	$P_{1-2}=0,7324$	$P_{1-2}=0,1254$	$P_{1-2}=0,177$	$P_{1-2}=0,0151$

на групу із нормальним/уповільненим темпом старіння (БВ – КВ <0) та підгрупу із прискореним старінням (БВ – КВ >0). Для визначення факторів, що впливають на темп старіння було проведено порівняльний аналіз між показниками цих груп та проаналізували розбіжності показників в залежності від темпів старіння (табл. 5).

Проведене дослідження встановило цікавий факт. Сироватковий рівень сечової кислоти не відхилявся від нормальних значень в обох групах, але й і при розрахунках БВ за методом за методом П.В.Войтенко, і при розрахунках за методом А.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова, прискорене старіння супроводжувалось високо вірогідним підвищенням сечової кислоти.

Окрім того, порівняльний аналіз показників в залежності від темпів старіння з урахуванням БВ за методом П.В.Войтенко встановив, що прискорене старіння супроводжувалось збільшенням окружності талії, підвищенням сироваткових рівнів триглицеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЦ) та зменшенням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ).

Пацієнти з прискореним старінням, розрахованим на тлі БВ за методом А.Г. Горелкіна і Б.Б. Пінхасова,

мали більш широкий спектр відмінностей. В них відзначався підвищений рівень інсуліна, спостерігалось збільшення не лише ОТ, але й ІМТ, окружності стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС) відносно групи нормального старіння. Також встановлено вірогідне підвищення сироваткових рівнів ТГ, ХС-ЛПДНЦ, але в той же час не було вірогідної різниці між рівнями ХС-ЛПВЩ.

Таким чином, проведено дослідження встановило наявність чіткої асоціації антропометричних (ІМТ, ОТ) та метаболічних (інсулін, ТГ, ХС-ЛПДНЦ, ХС-ЛПВЩ, сечова кислота) із прискореним старінням.

Висновки. Визначено, що підвищення ІМТ та ОТ, гіперінсулінемія, гіперурикемія та високі рівні проатерогенних ліпідів асоціюються із збільшенням БВ незалежно від наявності метаболічних порушень та можуть впливати на темпи старіння. Також наявність зайвої ваги та ожиріння асоційовано із зменшенням довжини теломер та збільшенням БВ.

Оцінка передчасного старіння дозволяє встановити осіб з високим ризиком розвитку вік-асоційованих захворювань в той час, коли ще немає наявних клінічних симптомів, та розробити заходи для своєчасної і ефективної профілактики.

Таблиця 5

Досліджувані показники пацієнтів з помірним КВП в залежності від темпів старіння (М ± SD)

Показники	З нормальним/уповільненим старінням	З прискореним старінням	p
Відповідно БВ за методом П.В.Войтенко			
ІМТ	27,51±4,52	28,75±4,70	0,1700
ОТ, см	90,07±12,17	95,51±11,71	0,0220
ОС, см	103,08±9,30	105,59±9,80	0,1808
ОТ/ОС	0,88±0,17	0,90±0,08	0,3522
Глік. гемоглобін, %	5,75±0,52	5,70±0,55	0,6794
Глюкоза, ммоль/л	5,58±1,65	5,48±0,61	0,6885
Інсулін, мкМЕ/мл	19,37±9,27	23,08±14,98	0,1247
НОМА, мкМЕ/мл	4,71±2,45	5,70±3,96	0,1267
ЗХС, ммоль/л	5,60±1,20	5,61±1,07	0,9625
ТГ, ммоль/л	1,23±0,60	1,75±0,93	0,0008
ХС-ЛПДНЦ, ммоль/л	0,56±0,27	0,83±0,48	0,0003
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,32	1,29±0,30	0,0130
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	3,58±1,10	3,55±0,94	0,8756
Сечова к-та, мкмоль/л	248,05±75,88	297,81±65,96	0,0006
Відповідно БВ за методом А.Г.Горелкіна і Б.Б.Пінхасова			
ІМТ	24,77±3,28	30,42±3,86	0,0001
ОТ, см	83,04±9,73	98,16±10,74	0,0001
ОС, см	98,42±7,51	107,27±10,06	0,0001
ОТ/ОС	0,84±0,07	0,92±0,16	0,0007
Глік. гемоглобін, %	5,57±0,56	5,76±0,54	0,1291
Глюкоза, ммоль/л	5,48±0,77	5,66±1,64	0,4705
Інсулін, мкМЕ/мл	19,36±13,65	23,56±13,94	0,0431
НОМА, мкМЕ/мл	4,91±4,34	5,85±3,73	0,2139
ЗХС, ммоль/л	5,77±1,29	5,50±1,00	0,2032
ТГ, ммоль/л	1,27±0,66	1,69±0,86	0,0031
ХС-ЛПДНЦ, ммоль/л	0,57±0,29	0,79±0,44	0,0019
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,42±0,35	1,31±0,28	0,0645
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	3,76±1,17	3,42±0,86	0,0741
Сечова к-та, мкмоль/л	249,59±76,15	290,55±73,23	0,0033

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:

Колеснікова О.В. – ідея, мета дизайну дослідження, аналіз результатів, редагування статті;

Запровальна О.С. – дизайн дослідження, опрацювання матеріалу дослідження, інформаційний пошук, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Потапенко А.В. – збір та опрацювання матеріалу дослідження, інформаційний пошук, підготовка тексту статті;

Вовк К.В. – інформаційний пошук, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1449-55. doi:10.1016/j.dsx.2019.02.023
- Ageing and health. World Health Organization, 05 Feb 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- Assmann KE, Ruhunehewa I, Adjibade M, Li Z, Varraso R, Hercberg S, Galan P, Kesse-Guyot E. The Mediating Role of Overweight and Obesity in the Prospective Association between Overall Dietary Quality and Healthy Aging. *Nutrients*. 2018 Apr 20;10(4):515. doi: 10.3390/nu10040515. PMID: 29677164; PMCID: PMC5946300.
- Balayah Z, Alsheikh-Ali AA, Rashed W, Almahmeed W, Mulla AA, Alrawahi N, Mora S, Dugani SB, Zubaid M. Association of obesity indices with in-hospital and 1-year mortality following acute coronary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2021 Feb;45(2):358-368. doi: 10.1038/s41366-020-00679-0. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943761.
- Belikov AV. Age-related diseases as vicious cycles. *Ageing Res Rev*. 2019 Jan;49:11-26. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.002. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458244.
- Buttet M, Bagheri R, Ugbole UC, Laporte C, Trousselard M, Benson A, Bouillon-Minois JB, Dutheil F. Effect of a lifestyle intervention on telomere length: A systematic review and meta-analysis. *Mech Ageing Dev*. 2022 Sep;206:111694. doi: 10.1016/j.mad.2022.111694. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35760212.
- Conte M, Martucci M, Sandri M, Franceschi C, Salvioli S. The Dual Role of the Pervasive "Fattish" Tissue Remodeling With Age. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 26;10:114. doi: 10.3389/fendo.2019.00114. PMID: 30863366; PMCID: PMC6400104.
- Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lórinz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. PMID: 30525052; PMCID: PMC6247580.
- Diebel LWM, Rockwood K. Determination of Biological Age: Geriatric Assessment vs Biological Biomarkers. *Curr Oncol Rep*. 2021 Jul 16;23(9):104. doi: 10.1007/s11912-021-01097-9. PMID: 34269912; PMCID: PMC8284182.
- Field AE, Robertson NA, Wang T, Havas A, Ideker T, Adams PD. DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Mol Cell*. 2018 Sep 20;71(6):882-895. doi: 10.1016/j.molcel.2018.08.008. PMID: 30241605; PMCID: PMC6520108.
- Global strategy and action plan on ageing and health. World Health Organization, 2017. 56 pp. ISBN 978-92-4-151350-0 ;
- Grover, S.A., Kaouache, M., Rempel, P., et al., 2015. Years of life lost and healthy lifeyears lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 3, 114–122. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70229-3)
- Guerville F, De Souto Barreto P, Ader I, Andrieu S, Casteilla L, Dray C, Fazilleau N, Guyonnet S, Langin D, Liblau R, Parini A. Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age. *The Journal of prevention of Alzheimer's disease*. 2020;7(1):56-64. Doi:10.14283/jpad.2019.50
- Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andres V. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(8):919-30. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2019.11.062>
- Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR, Sowers JR. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. doi:10.1016/j.metabol.2021.154766
- Jansen R, Han LK, Verhoeven JE, Aberg KA, van den Oord EC, Milaneschi Y, Penninx BW. An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *Elife*. 2021 Feb 9;10:e59479. doi: 10.7554/eLife.59479. PMID: 33558008; PMCID: PMC7872513.
- Kolesnikova OV, Potapenko AV, Vysotska OV, Zaprovalna O. Evaluation of hormonal and metabolic parameters, along with cardiovascular risk factors in women with non-alcoholic fatty liver disease combined with subclinical hypothyroidism depending on age. *Eureka: Health Sciences*. 2021 Vol 1. P 48-57. doi:10.21303/2504-5679.2021.001618
- Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, Hou L, Baccarelli AA, Stewart JD, Li Y, Whitsel EA, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Lohman K, Liu Y, Ferrucci L, Horvath S. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018 Apr 18;10(4):573-591. doi: 10.18632/aging.101414. PMID: 29676998; PMCID: PMC5940111.
- Lin YH, Chiou JM, Chen TF, Lai LC, Chen JH, Chen YC. The association between metabolic syndrome and successful aging- using an extended definition of successful aging. *PLoS One*. 2021 Nov 30;16(11):e0260550. doi: 10.1371/journal.pone.0260550. PMID: 34847175; PMCID: PMC8631634.
- Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, Hou L, Baccarelli AA, Li Y, Stewart JD, Whitsel EA, Assimes TL, Ferrucci L, Horvath S. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jan 21;11(2):303-327. doi: 10.18632/aging.101684. PMID: 30669119; PMCID: PMC6366976.

21. Matthew CL Phillips. Metabolic Strategies in Healthcare: A New Era. *Aging and disease*. 2022, 13(3): 655-672 <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1018>
22. Morgan E., Ake T. Lu, Austin Quach, Brian H. Chen, Themistocles L. Assimes, Stefania Bandinelli, Lifang Hou, An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan *Aging* 10, no. 4 (April 2018): 573–91. <https://doi.org/10.18632/aging.101414>.
23. Riaz H, Khan MS, Siddiqi TJ, Usman MS, Shah N, Goyal A, Khan SS, Mookadam F, Krasuski RA, Ahmed H. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e183788. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788. PMID: 30646365; PMCID: PMC6324374.
24. Rollandi GA, Chiesa A, Sacchi N, Castagnetta M, Puntoni M, Amaro A, Banelli B, Pfeffer U. Biological age versus chronological age in the prevention of age associated diseases. *OBM Geriatrics*. 2019;3(2):14. Doi:10.21926/obm.geriatr.1902051
25. Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front Genet*. 2020 Mar 10;11:171. doi: 10.3389/fgene.2020.00171. PMID: 32211026; PMCID: PMC7076122.
26. Salmon A. Beyond Diabetes: Does Obesity-Induced Oxidative Stress Drive the Aging Process? *Antioxidants* [Internet]. MDPI AG; 2016 Jul 18;5(3):24. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox5030024>
27. Salvestrini V, Sell C, Lorenzini A. Obesity May Accelerate the Aging Process. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 May 3;10:266. doi: 10.3389/fendo.2019.00266. PMID: 31130916; PMCID: PMC6509231.
28. Santos AL, Sanchari Sinha S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Ageing Research Reviews*. 2021 Vol.67; e101268, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101268>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721000155>
29. Stout MB, Justice JN, Nicklas BJ et al. Physiological Aging: Links Among Adipose Tissue Dysfunction, Diabetes, and Frailty. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Jan;32(1):9-19. doi: 10.1152/physiol.00012.2016. PMID: 27927801; PMCID: PMC5338596.
30. Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, Nasrallah M, Nakhoul N, Isma'eel H, Tamim H. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging Dis*. 2018 Feb 1;9(1):77-89. doi: 10.14336/AD.2017.0310. PMID: 29392083; PMCID: PMC5772860.

Ігнат'єв Олександр Михайлович,
Заслужений діяч науки та техніки України,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри професійної патології та функціональної діагностики,
Одеський національний медичний університет
ignatyev2009@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-7538-2854>
м. Одеса, Україна

Панюта Олексій Іванович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики,
Одеський національний медичний університет
profpat@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-4710-8441>
м. Одеса, Україна

Опаріна Тамара Павлівна,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики,
Одеський національний медичний університет
tam.oparina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1998-8288>
м. Одеса, Україна

Прутіян Тетяна Леонідівна,
доктор філософії з медицини,
доцент кафедри професійної патології та функціональної діагностики,
Одеський національний медичний університет
tatyanaprui@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-8567-0294>
м. Одеса, Україна

Добровольська Олена Олександрівна,
асистент кафедри професійної патології та
функціональної діагностики,
Одеський національний медичний університет
dobrovolskaaelena70@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4980-1995>
м. Одеса, Україна

Доцільність застосування проточної цитометрії на основі аналізу змін у загальному аналізі крові хворих на COVID-19

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби обумовлює пошук більш значимих клініко-лабораторних проявів захворювання та його ускладнень, що можливо досягти шляхом широкого впровадження у клінічну практику сучасних методів лабораторної діагностики. **Мета дослідження** – визначити доцільність застосування проточної цитометрії на основі аналізу змін у загальному аналізі крові хворих на COVID-19. Матеріали та методи дослідження. Розглянуто результати показників лейкоцитарного ряду в загальному аналізі крові 20 медичних працівників середній вік (55,3±2,4 року) хворих на COVID-19, які за результатами попередніх медичних оглядів не мали хронічних захворювань крові. В дослідженні враховувались лише дані загального аналізу крові при госпіталізації до початку лікування. Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі змін в загальному аналізі крові у пацієнтів зі схожим клінічним перебігом COVID-19 продемонстровано типові зміни окремих показників лейкоцитарного ряду та лейкоцитарної формули загалом. У 20 пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією, підтвердженою клінічно, даними комп'ютерної томограми органів грудної клітини та полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі, видимі зміни лейкоцитарного ряду, здебільшого, або були відсутні або мали характер, що не дозволяє співвіднести їх з типовою лейкоцитарною реакцією при вірусній інфекції. Дані загального аналізу крові не мали достовірних кореляційних зв'язків із клінікою, іншими лабораторними показниками та результатами лікування. **Висновки.** У 25% випадків хворих на COVID-19 відсутні специфічні для вірусної інфекції зміни у лейкоцитарній формулі і ще у 50% випадків – зміни вмісту лейкоцитів мають невизначений характер. Слабка кореляція між показниками лейкоцитарного ряду крові і клінічним станом пацієнта свідчить про обмежену можливість достовірної інтерпретації результатів загально клінічних методів обстеження. Впровадження проточної цитометрії для контролю змін крові у хворих на коронавірусну інфекцію є найбільш перспективним і доцільним кроком для вирішення існуючих задач лабораторної діагностики.

Ключові слова: COVID-19, загальний аналіз крові, лейкоцитарний ряд, проточна цитометрія.

Ignatiev Oleksandr Mykhailovych, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, Odesa National Medical University, ignatyev2009@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7538-2854>, Odesa, Ukraine

Panyuta Oleksiy Ivanovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, Odesa National Medical University, profpat@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4710-8441>, Odesa, Ukraine

Oparina Tamara Pavlivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics, Odesa National Medical University, tam.oparina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1998-8288>, Odesa, Ukraine

Prutiian Tetiana Leonidivna, Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics of the Odesa National Medical University, tatyana-prut@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-8567-0294>, Odesa, Ukraine

Dobrovolska Olena Oleksandrivna, Assistant of the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics of the Odesa National Medical University, dobrovolskaelena70@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4980-1995>, Odesa, Ukraine

Feasibility of using flow cytometry based on the analysis of changes in the general blood analysis of patients with COVID-19

Introduction. The pandemic of the coronavirus disease conditions the search for more significant clinical and laboratory manifestations of the disease and its complications, which can be achieved through the widespread introduction into clinical practice of modern methods of laboratory diagnostics. **Aim:** to determine the feasibility of using flow cytometry based on the analysis of changes in the general blood analysis of patients with COVID-19. **Materials and methods.** The results of leukocyte count indicators in the general blood analysis of 20 aged medical workers (55.3±2.4 years old) with COVID-19, who, according to the results of previous medical examinations, did not have chronic blood diseases, were considered. In the study, only the data of the general blood test during hospitalization before the start of treatment were taken into account. **Research results and their discussion.** When analyzing changes in the general blood test in patients with a similar clinical course of COVID-19, the authors demonstrated typical changes in individual indicators of the leukocyte count and the leukocyte formula in general. In 20 patients with COVID-19-associated pneumonia confirmed clinically by chest computed tomography and real-time polymerase chain reaction, visible changes in the white blood cell count were mostly absent or of a nature that did not allow to correlate them with typical leukocyte reaction in viral infection. The data of the complete blood count did not have reliable correlations with the clinic, other laboratory indicators and the results of treatment. **Conclusions.** In 25% of cases of patients with COVID-19, there are no changes in the leukocyte formula specific to a viral infection, and in another 50% of cases, changes in the content of leukocytes are of an undefined nature. The weak correlation between the indicators of the blood leukocyte series and the patient's clinical condition indicates a limited possibility of reliable interpretation of the results of general clinical examination methods. The introduction of flow cytometry to control blood changes in patients with coronavirus infection is the most promising and expedient step for solving the existing problems of laboratory diagnostics.

Key words: COVID-19, general blood test, leukocyte count, flow cytometry.

Вступ. Пандемія COVID-19 призвела до більш поглибленого дослідження клінічних і лабораторних проявів коронавірусної хвороби, що не тільки суттєво змінює теоретичні уявлення про етіологію вірусних захворювань, але сприяє розповсюдженню і широкому впровадженню у клінічну практику сучасних методів лабораторної діагностики. На початку епідемії такі методики, як полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (РТ-ПЛР) вірусних інфекцій і секвенування не виходили за межі окремих високоспеціалізованих клінік і наукових лабораторій. Однак, в реаліях сьогодення спостерігається тенденція до збільшення оснащення лабораторій сучасним обладнанням для генетичних досліджень як у обласних центрах, так і багатьох містах України.

Залишається недостатньо вивченим питання щодо наслідків перенесеного COVID-19. Одним з очікуваних ускладнень є спричинений вірусною інфекцією розвиток лейкопенії та зниження лімфоцитів, що має невідзначено пролонгований перебіг і все ще недостатньо науково обґрунтований негативний вплив на стан імунної системи [1]. В пошукових системах наукової інформації лише зараз з'являються окремі оглядові статті щодо постковідних змін у аналізі крові. Проте лікарі практичної медицини все частіше стикаються з проблемою неясних патернів загальноклінічних досліджень, відповіді на які залишаються неоднозначними.

Так, виявлена під час медичного огляду лейкопенія та лімфопенія у крові робітника потребує на встановлення причини з наступним вирішенням питання щодо впливу цих змін на працездатність, професійну придатність і перспективи продовження роботи в умовах дії шкідливих та небезпечних факторів виробничого середовища, оскільки у відповідності до наказу МОЗ України №246 «Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій» захворювання крові є протипоказанням для роботи у несприятливих умовах виробництва та трудового процесу [2].

Результати деяких клінічних досліджень показали, що виявлені лімфопенія і нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення у загальному аналізі крові (ЗАК) пацієнтів із COVID-19 виступають предиктором важкого перебігу захворювання з прогностично несприятливим наслідками [3, 4, 5]. В інших роботах було продемонстровано різноманіття реакцій показників лейкоцитарного ряду крові на перебіг захворювання COVID-19 [6, 7, 8, 9].

Аналіз даних літератури свідчить про суттєвий вплив вірусу SARS-CoV-2 саме на лімфоцитарні клітини [10, 11]. Сьогодні практично єдиним методом, який достовірно відображає зміни у лімфоцитарному пулі є проточна цитометрія, що здійснює розподіл клітин в залежності від наявності на поверхні специфічних білків – лейкоцитарних антигенів із цифровим ім'ям відповідно до позиції у кластері

диференціювання (cluster designation – CD). Проведені дослідження з використанням проточної цитометрії демонструють нетиповий характер реакції фракції лімфоцитів на коронавірусну інфекцію, яка відрізняється від очікуваної [12, 13].

Можливо припустити, що критерії поствірусної лімфопенії, визначення напруженості поствакцинального імунітету і алгоритм ведення пацієнтів з COVID-19 у найближчому майбутньому поставлять питання доцільності розширення показань до проведення проточної цитометрії. Враховуючи вищевказане залишається актуальним визначення і обґрунтування потреби у проведенні проточної цитометрії як відносно рутинного метода у практиці діагностики та надання своєчасної медичної допомоги.

Мета дослідження – визначити доцільність застосування проточної цитометрії на основі аналізу змін у загальному аналізі крові хворих на COVID-19.

Методологія та методи дослідження. Дослідження має ретроспективний характер. Розглянуто результати ЗАК 20 осіб (17 жінок та 3 чоловіки) середній вік (55,3±2,4 року) хворих на COVID-19, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Одеському обласному клінічному медичному центрі в період з 01.11.2020 по 30.03.2021 р. Всі хворі були медичними працівниками, які за результатами попередніх медичних оглядів не мали хронічних захворювань крові або суттєвих зсувів з боку ЗАК. Пацієнти були рандомізовано відібрані серед пацієнтів, яких було госпіталізовано до профільної лікарні з клінічним діагнозом «Коронавірусна хвороба, двобічна полісегментарна позаликарняна пневмонія, легенева недостатність 0–I ст.». Анамнез захворювання перед госпіталізацією складав 2-5 днів. У всіх хворих діагноз був попередньо підтверджений РТ-ПЛР і комп'ютерною томографією органів грудної клітини (КТ ОГК). За результатами проведеного лікування всіх хворих було виписано з лікарні у задовільному стані. У дослідженні враховувались лише дані ЗАК при госпіталізації до початку лікування. Оцінювались найбільш типові зміни як у окремих фракціях так і у лейкоцитарній формулі в цілому.

Критерії включення у дослідження: медичні працівники хворі на коронавірусну хворобу з двобічною полісегментарною пневмонією та легеневою недостатністю 0–I ст., без супутньої хронічної патології крові в анамнезі.

Критерії виключення: медичні працівники хворі на коронавірусну хворобу з двобічною полісегментарною пневмонією, які мали легеневу недостатність II–III ст., супутню хронічну патологію крові в анамнезі, до

початку лікування в стаціонарі приймали глюкокортикостероїди, антибіотики, антикоагулянти.

Виклад основного матеріалу дослідження. У 13 випадках загальна кількість лейкоцитів залишалась у межах нормальних референтних показників – від 4,8 до 7,8 Г/л (в середньому 6,1 Г/л), у 5 випадках відмічалась лейкопенія – від 4,1 до 2,0 Г/л (в середньому 3,4 Г/л), у 2 пацієнтів лейкоцитоз – 12,3 і 15,4 Г/л відповідно.

Зміни у лейкоцитарній формулі мали наступний характер: нормальна відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів – від 47 до 71% (у середньому 60,7%) спостерігалась у 14 випадках, у 3-х випадках мала місце нейтропенія – 33, 35 і 42% відповідно, і у 3-х випадках – незначний нейтрофіліоз – 73–74%.

Паличкоядерний зсув від 7 до 16% (в середньому 10,5%) спостерігався у 5 випадках на фоні нормальної кількості лейкоцитів та у 2 випадках лейкоцитозу, у 13 випадках відносна кількість паличкоядерних лейкоцитів відповідала нормальним значенням – від 1 до 6% (у середньому 4%).

Лімфоцити у межах нормальних референтних показників спостерігались у 14 випадках – від 19 до 37% (у середньому 27%); у 4 випадках мала місце лімфопенія – від 12 до 18% (у середньому 14,5%), у 2 випадках спостерігався лімфоцитоз – 52 і 56% відповідно.

Моноцити відповідали нормі у 14 випадках – від 3 до 11% (у середньому 6,3%); у 3 хворих мала місце моноцитопенія – 2%; і у 3х моноцитоз – 12–14% (у середньому 12,6%).

Значимих змін у кількості еозинофілів і базофілів не спостерігалось (табл. 1).

На основі отриманих результатів ЗАК хворих на COVID-19 можливо виділити декілька специфічних змін у кількості лейкоцитів і лейкоцитарній формулі: 5 хворих мали нормальні показники лейкоцитів і лейкоцитарну формулу; у 3 хворих виявлена лейкоцитарна формула з щонайменше 2 показників, що інтерпретуються як наявність запального процесу: лейкоцитоз, нейтрофіліоз або зсув формули вліво, у тому числі 1 хвора з нейтрофіліозом, лімфопенією і нейтрофільно-лімфоцитарним співвідношенням понад 3,6; у 2 хворих – нейтропенія з відносним лімфоцитозом; у 10 хворих мали місце одна або декілька змін у лейкоцитарній формулі, які неможливо співвіднести зі специфічними наслідками запалення чи інфекції, див. табл. 2.

Отже, при роздільному аналізі окремих показників лейкоцитарного ряду крові в ЗАК приблизно у 65% випадків вони знаходились у межах нормальних референтних значень. Також у кожного 4-го хворого картина розподілу лейкоцитів не демонструвала будь-яких змін,

Таблиця 1

Зміни показників лейкоцитарного ряду у хворих на COVID-19

Інтерпретація	Лейкоцити		Сегмето-ядерні нейтрофіли		Паличко-ядерні нейтрофіли		Лімфоцити		Моноцити	
	Абс.	СЗ, Г/л	Абс.	СЗ, %	Абс.	СЗ, %	Абс.	СЗ, %	Абс.	СЗ, %
Норма	13	6,1	14	60,7	13	4	14	27	14	6,3
Підвищення	2	13,5	2	73,3	7	10,5	2	54	3	12,6
Зниження	5	3,4	4	36,5	-	-	4	14,5	3	2

Примітка: СЗ – середнє значення

хоча пацієнти мали низку скарг, у тому числі, на підвищення температури на протязі щонайменше декількох днів, клінічну картину пневмонії з розвитком легеневої недостатності, що підтверджувалось даними КТ ОГК, активну вірусну інфекцію COVID-19 за результатами РТ-ПЛР, зміни у біохімічних дослідженнях (підвищення D-дімера, С-реактивного білка та інш.).

Загальний станом хворих оцінювався як тяжкий, що потребувало госпіталізацію в стаціонар з призначенням відповідної глюкокортикоїдної терапії. У деяких випадках також призначались інші специфічні препарати для пригнічення імунітету і контролю за попередженням розвитку цитокинового шторму, такі як актемра, проти-вірусні препарати та інші. Рівень сатурації при госпіталізації складала 92% і нижче.

За літературними даними, така тяжкість перебігу COVID-19 асоційованої пневмонії відповідає 3–4 ступеню за міжнародними рекомендаціями і має у 70% випадків супроводжуватись нейтрофіліозом і лімфопенією. У особливо важких випадках, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення може досягати значення понад 3,6, що є ознакою несприятливого прогнозу та смерті хворого з чутливістю понад 95% [5].

За результатами проведеного дослідження у хворих нейтрофіліоз майже не зустрічався. Лише у одному випадку виявлено перевищення коефіцієнту з нейтрофі-

ліозом (палочкоядерні нейтрофіли – 7%, сегментоядерні нейтрофіли – 74%) і лімфопенією (лімфоцити – 13%). Але за іншими клінічними і лабораторними показниками перебіг COVID-19 у хворої був найлегший серед всіх пацієнтів. Дана пацієнтка не потребувала ні дихальної підтримки, ні додаткових протизапальних заходів окрім стандартної терапії та була виписана за два тижні із значним покращенням без ускладнень.

В цілому, виявлені зміни у лейкоцитах при госпіталізації мали незначну кореляцію зі станом хворих і результатами лікування. Схожі пацієнти з однако-вим анамнезом, клінічним станом при госпіталізації, даними лабораторно-інструментальних досліджень і однаково позитивною реакцією на стандартну терапію за локальним протоколом відрізнялись лише результатами ЗАК до початку лікування (табл. 3).

Таким чином, вплив інфекції COVID-19 на показники крові, зокрема, вмісту лейкоцитів і лейкоцитарної формули демонструє суттєву різницю від інших вірусних інфекцій і виходить за межі можливостей ЗАК. Можливо припустити, що результати, які ми розцінюємо як ті, що відповідають нормальним референтним значенням, походять з загальної кількості лейкоцитів, не відображають фактичних змін у зв'язку з низькою чутливістю та/або невідповідністю методу лабораторного дослідження.

Таблиця 2

Зразки змін показників лейкоцитарного ряду у хворих на COVID-19

Інтерпретація	Лейкоцити, Г/л	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Паличко-ядерні нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %
Норма	7,4	60	1	31	7
Запальні зміни	15,7	67	16	12	3
Відносний лімфоцитоз	5,1	35	6	56	3
Нетипові зміни	6,6	42	11	34	12

Таблиця 3

Зразки показників лейкоцитарного ряду крові у пацієнтів із COVID-19, що мали схожу клінічну картину

Клінічний випадок	Лейкоцити, Г/л	Сегментоядерні нейтрофіли, %	Паличко-ядерні нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %
Хвора, 52 р., лихоманка до 38 ⁰ , слабкість, задишка, кашель. Діагноз: двобічна позалікарняна пневмонія, важкий ступінь, ЛН 0-1 ст., респіраторної підтримки не потребувала, госпіталізація 21 день, виписана з покращенням.	4,1	33	6	52	4
Хвора, 55 р., лихоманка до 38 ⁰ , слабкість, задишка, кашель. Діагноз: двобічна позалікарняна пневмонія, важкий ступінь, ЛН 0-1 ст., респіраторної підтримки не потребувала, госпіталізація 21 день, виписана з покращенням.	12,1	61	10	19	7
Хвора, 57 р., лихоманка до 38 ⁰ , слабкість, задишка, кашель. Діагноз: двобічна позалікарняна пневмонія, важкий ступінь, ЛН 0-1 ст., респіраторної підтримки не потребувала, госпіталізація 19 днів, виписана з покращенням.	4,9	73	1	23	3

Походячи з вищезазначеного, дослідження крові у хворих на COVID-19 потребує застосування більш досконалих методів дослідження, що можливо за допомогою проточної цитометрії.

Висновки з дослідження. У хворих на позалікарняну двобічну пневмонію, викликану вірусом SARS-CoV-2, які потребують госпіталізації у зв'язку з тяжким перебігом хвороби, у 25% випадків відсутні зміни у лейкоцитарній формулі і ще у 50% випадків – зміни вмісту лейкоцитів мають невизначений характер.

Перспективи з подальших досліджень. Впровадження в клінічну практику проточної цитометрії для моніторингу змін крові та оцінки динаміки ефективності лікування у хворих на COVID-19.

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:

Ігнат'єв О.М. – ідея, мета роботи, аналіз отриманих результатів;

Панюта О.І. – ідея, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Опаріна Т.М. – ідея, мета роботи, аналіз отриманих результатів;

Прутян Т.Л. – підготовка тексту статті, аналіз отриманих результатів;

Добровольська О.О. – збір матеріалу, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Saadi EAKD, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1):e24064. doi:10.1002/jcla.24064
2. Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій. Наказ МОЗ № 246 від 2007 травень 21. *Відомості Верховної Ради України.* 2007;
3. Xu JB, Xu C, Zhang RB, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Sci Rep.* 2020;10(1):15058. Published 2020 Sep 14. doi:10.1038/s41598-020-72164-7
4. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(7):834-847. doi:10.1002/ajh.25829
5. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(1):e38-e40. doi:10.1111/ijlh.13351
6. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2012-2022. doi:10.1056/NEJMoa2004500
7. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
8. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e24. doi:10.1016/S2213-2600(20)30119-3
9. Leazer S, Collen J, Alcover K, et al. Outcomes Associated With Intensive Care and Organ Support Among Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis [published online ahead of print, 2022 May 27]. *Mil Med.* 2022;usac143. doi:10.1093/milmed/usac143
10. Bolondi G, Russo E, Gamberini E, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):41. Published 2020 Jun 30. doi:10.1186/s13017-020-00323-2
11. Zhang J, Xu D, Xie B, et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:50-58. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.075
12. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-307. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061
13. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36. Published 2020 May 24. doi:10.1186/s40560-020-00453-4

Калашніков Валерій Йосипович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики,
ДВНЗ «Харківська медична академія післядипломної освіти»
dr.valkalash@gmail.com
<https://orcid.org/000-0002-7012-1698>
м. Харків, Україна

Стоянов Олександр Миколайович,

доктор медичних наук,
професор кафедри неврології та нейрохірургії,
ДВНЗ «Одеський національний медичний університет»
anstoyanov@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>
м. Одеса, Україна

Вастьянов Руслан Сергійович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології,
ДВНЗ «Одеський національний медичний університет» rvastyanov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>
м. Одеса, Україна

Калашнікова Інна Володимирівна,

невролог-консультант,
ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України»
ivkalash83@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0673-2926>
м. Харків, Україна

Бакуменко Ірина Камеліївна,

кандидат медичних наук,
невролог,
КУ «Одеська обласна клінічна лікарня»
kamelia19631508@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>
м. Одеса, Україна

Церебральна венозна гемодинаміка та реактивність венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню

Вступ. Головний біль у цей час є одним із найпоширеніших скарг при різних патологічних станах. На сучасному рівні актуальним є застосування транскраніального дуплексного сканування (ТДС) у діагностиці різних варіантів головного болю. Останнім часом опубліковано досить велику кількість праць, присвячених вивченню порушень церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню з аурую та без аури, у період між нападами та під час нападу. Достатня кількість даних підтверджує судинну гіпотезу патогенезу мігрені. Також проводилися дослідження венозної церебральної гемодинаміки у пацієнтів із мігренню. Виявлено зв'язок ступеня вираженості венозних порушень із станом судинного тону. Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) розглядається як інтегральний показник адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу. Застосування ТДГ для оцінки ЦВР є інформативним у пацієнтів з мігренню.

Метою роботи стала оцінка стану церебральної венозної гемодинаміки та регуляції мозкового венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Матеріали та методи. Нами проводилося клініко-доплерографічне обстеження 124 пацієнтів молодого віку (55 чоловіків, 69 жінок) з мігрень без аури (група 1 – 63 пацієнт), мігрень з аурую (група 2 – 61 пацієнт). Методом ТДС досліджувалися показники максимальної лінійної швидкості кровотоку (V_{max}) у верхньоочних (ВГВ) і хребетних (ПВ) венах, базальних венах Розенталя (БВ), прямому синусі (ПС), а також коефіцієнти реактивності в ПС та БВ із застосуванням гіперкапічного, орто-, та антиортостатичного навантаження.

Результати. Для пацієнтів 1-ї групи була характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії. Також у даних пацієнтів виявлено гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ, як показник дисфункції нейрогенного контуру регуляції. Пацієнти 2-ї групи демонстрували поєднану гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапічне та антиортостатичне навантаження, як ознака дисфункції нейрогенного контуру судинної регуляції.

Висновки. Церебральні венозні гемодинамічні зміни у пацієнтів з мігренню у міжприступному періоді виявляються у вигляді порушень церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя та прямому синусі, більш виражених

у групі мігрени з ауурою. Для пацієнтів з мігренню без аури характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапічне навантаження та гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ. У пацієнтів з мігренню з ауурою спостерігається гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапічне та антиортостатичне навантаження. Застосування доплерографічного дослідження церебральної венозної гемодинаміки та реактивності венозного мозкового кровотоку дозволяє уточнити патогенетичні механізми мігренозного нападу та сприяє оптимізації лікування пацієнтів з мігренню з урахуванням стану церебральної судинної регуляції.

Ключові слова: венозний кровоток, транскраніальне дуплексне сканування, цереброваскулярна реактивність, мігрень.

Kalashnikov Valeriy Yosypovych, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, dr.valkalash@gmail.com, <https://orcid.org/000-0002-7012-1698>, Kharkiv, Ukraine

Stoyanov Oleksandr Mykolaiovych, MD, PhD, D.Sci., Professor at the Department of Neurology and Neurosurgery, Odesa National Medical University, anstoyanov@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>, Odesa, Ukraine

Vastyanov Rooslan Serhiiiovych, MD, PhD, D.Sci., Head of the Department of General and Clinical Pathophysiology Odesa National Medical University, rvastyanov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>, Odesa, Ukraine

Kalashnikova Inna Volodymyrivna, MD, Consultant Neurologist at the Institute of Dermatology and Venereology of AMS of Ukraine, ivkalash83@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0673-2926>, Kharkiv, Ukraine

Bakumenko Iryna Kameliivna, MD, PhD, Neurologist at the Odesa Regional Clinical Hospital, kamelia19631508@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9278-8936>, Odesa, Ukraine

Cerebral venous hemodynamics and venous blood flow reactivity in patients with migraine

Introduction. Headache is currently one of the most common complaints in various pathological conditions. At the present level, the use of transcranial duplex scanning (TDS) in the diagnosis of various types of headache is relevant. Recently, a sufficiently large number of works have been published on the study of cerebral hemodynamic disorders in patients with migraine with and without aura, in the interictal period and during an attack. The ample data support the vascular hypothesis of migraine pathogenesis. Studies of venous cerebral hemodynamics have also been conducted in patients with migraine. The relationship between the severity of venous disorders and the state of vascular tone was revealed. Cerebrovascular reactivity (CVR) is considered as an integral indicator of the adaptive capabilities of the cerebral circulatory system. The use of TDS to assess CVR is informative in patients with migraine.

The aim of the study was to assess the state of the cerebral venous hemodynamics and regulation cerebral venous blood flow in patients with migraine.

Materials and methods. We performed clinical Doppler examination of 124 young patients (55 men, 69 women) with migraine without aura (group 1 – 63 patients), migraine with aura (group 2 – 61 patients). The TDS method was used to study indicators maximum linear speed blood flow (Vmax) in the supraocular (SOV) and vertebral (VV) veins, basal veins of Rosenthal (BV), direct sinus (DS), as well as reactivity coefficients in DS and BV using hypercapnic, orthostatic, antiorthostatic loads.

Results. Patients of the 1st group were characterized by hyporeactivity in DS and BV to hypercapnic load, as a sign of primary venous angiodystonia. Also hyperreactivity of these patients to antiorthostatic load in PS and BV was revealed, as an indicator of dysfunction of the neurogenic regulation circuit.

The patients of the 2nd group showed a combined hyperreactivity in DS and BV to hypercapnic and antiorthostatic loads, as a sign of dysfunction of the neurogenic circuit of vascular regulation.

Conclusions. Cerebral venous hemodynamic changes in patients with migraine in the interictal period are manifested as disorders of cerebral venous blood flow in the superocular veins, basal veins of Rosenthal and direct sinus, more pronounced in the migraine with aura group. Patients with migraine without aura are characterized by hyporeactivity in DS and BV to hypercapnic load and hyperreactivity to antiorthostatic load in PS and BV. In patients with migraine with aura, hyperreactivity in PS and BV to hypercapnic and antiorthostatic loads is observed. The use of Doppler study of cerebral venous hemodynamics and reactivity of venous cerebral blood flow makes it possible to clarify the pathogenetic mechanisms of a migraine attack and helps to optimize the treatment of patients with migraine, taking into account the state of cerebral vascular regulation.

Key words: venous blood flow, transcranial duplex scanning, cerebrovascular reactivity, migraine.

Вступ. Головний біль в даний час є однією з найбільш поширених скарг при різних патологічних станах. На сучасному рівні є актуальним використання такого високоінформативного методу як транскраніальне дуплексне сканування (ТДС) в діагностиці різних варіантів головного болю [4, 8].

Останнім часом опубліковано досить велику кількість робіт, присвячених вивченню порушень церебральної гемодинаміки у пацієнтів з мігренню з ауурою і без аури, у період між нападами і під час нападу [4, 8, 13, 16]. Достатня кількість даних підтверджує судинну гіпотезу патогенезу мігрени [2, 6, 10, 11, 12]. У цій моделі аура-фази нападів мігрени приписується вазоконстрикція у внутрішньочерепній судинній системі, причому наступна вазодилатація вважається

причиною фази головного болю. У пацієнтів із мігренню було виявлено посилення міжнападової гіпотонії як в екстра-, так і інтракраніальних артеріях; зміна судинної реактивності у вигляді зсуву порога ауторегуляції у бік спастичних реакцій; зменшення резервів мозкового кровотоку, явище венозний дисгемії з акцентом на стороні цефалгічного пароксизму [1, 13, 14, 16]. Також проводилися дослідження венозної церебральної гемодинаміки у пацієнтів із мігренню [14, 15]. Виявлено зв'язок ступеня вираженості венозних порушень із станом судинного тону. Чим чіткіше було зниження судинного тону, тим більшим виявлявся розлад венозного кровообігу. Показано зміну тону судин артеріального русла до стану

спазму та напругу регуляторних механізмів у системі мікроциркуляції, що призводить до різкого зниження реактивності мікросудин та утруднення венозного відтоку крові, що супроводжується зниженням капілярного кровотоку. Порушення венозного відтоку з порожнини черепа залежали також від переважної локалізації головного болю та посилювалися в момент мігренозного нападу [14, 15]. Можна припускати залучення артеріовенозних анастомозів, що з'єднують артеріальні та венозні термінали мозкової судинної мережі та являють собою мікроциркуляторну мережу з низькою резистентністю для здійснення кровотоку в обхід капілярного русла [3, 14]. Наведені дані підтверджують, що мігренозний напад представляє собою результат зриву компенсаторно перенапружених механізмів регуляції тонуусу церебральних судин, що характеризуються спадково детермінованою дисфункцією вазомоторної регуляції [6, 12].

Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) розглядається як інтегральний показник адаптаційних можливостей системи мозкового кровообігу, здатності судин мозку реагувати на умови функціонування, що змінюються, і оптимізувати кровоток відповідно до цих умов. Застосування функціональних навантажень з метою оцінки реактивності судин мозку дає можливість об'єктивізувати діяльність регуляторних механізмів, що управляють мозковим кровообігом та забезпечують його функціональну стійкість [7]. Застосування ТДС для оцінки ЦВР є інформативним у пацієнтів з мігренню [1, 7, 9].

У наявних публікаціях відсутні дані про результати поєданого дослідження венозної мозкової гемодинаміки та венозної цереброваскулярної реактивності із застосуванням методу ТДС у пацієнтів з різними видами мігренозних пароксизмів. Цікавим є поєдане застосування навантажень, що відображають функціонування різних контурів судинної регуляції венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Метою роботи стало вивчення особливостей церебральної венозної гемодинаміки та регуляції мозкового венозного кровотоку у пацієнтів з мігренню.

Матеріали та методи. Нами проводилося клініко-доплерографічне обстеження 124 пацієнтів молодого віку (18-45 років), у т.ч. 55 чоловіків та 69 жінок. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: мігрень без аури (група 1 – 63 пацієнт), мігрень з аурою (група 2 – 61 пацієнт) відповідно до критеріїв міжнародною класифікації головного болю (МКГБ-3, 2018). Критеріями винятки були наявність оклюзій та гемодинамічно значущих стенозів МАГ. Всім пацієнтам проводилося клініко-неврологічне обстеження. Діагноз ставився відповідно до критеріїв діагнозу Міжнародною класифікації головного болю 3-го перегляду [16]. Оцінка характеристик головного болю проводилася за анкетною, що дозволяє виявити наявний у пацієнта вид ГБ, оцінити його основні якісні та кількісні характеристики, провокуючі фактори, супроводжувальні симптоми, способи лікування болю, наявність абюзного фактора.

Дослідження церебральних вен проводилося у триплексному режимі на ультразвуковому сканері

Ultima-PA (РАДМІР, Україна). Досліджувалися показники максимальної лінійної швидкості кровотоку (V_{max}) у верхньоочних (ВОВ) та хребетних (ХВ) венах, базальних венах Розенталя (БВ), прямому синусі (ПС), а також коефіцієнти реактивності в ПС та БВ із застосуванням гіперкапічного (КрпсСО₂ і КрбвСО₂), ортостатичного (КрпсОН та крбвОН), антиортостатичного (КрпсАОН та КрбвАОН) навантажень. Контрольна група (КГ) – 50 клінічно здорових добровольців обох статей відповідної віку. Статистичний аналіз та обробка матеріалу проводилася з використанням програмного пакету «Statistica 6.0». Відмінності з показниками КГ визнавали статистично значущими при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Показники кровотоку в основних церебральних венозних колекторах у пацієнтів з мігренню представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки (V_{max} , см/с) у церебральних венах у пацієнтів з мігренню

	ВОВ	ХВ	БВ	ПС
1 група	19,6±3,4*	20,6±4,3	29,8±3,3*	28,8±4,3
2 група	22,4±5,5*	21,7±3,5	28,5±5,2*	30,6±5,7
КГ	10,2±3,4*	20,3±4,1	18,4±4,6	25,2±4,2

* $p < 0,05$

У 1-й групі показники кровотоку у ХВ збігалися з даними КГ (ПВ – 20,6±4,3 см/с, КГ – 20,3±4,1 см/с). Швидкісні параметри в ПС трохи перевищували показники КГ (28,8±4,3 см/с; КГ – 25,2±4,2 см/с). Найбільш значні відмінності від КГ відзначалися у ВОВ (19,6±3,4 см/с, КГ – 10,2±3,4 см/с; $p < 0,05$), а також у БВ (29,8±3,3 см/с, КГ – 18,4±4,6 см/с; $p < 0,05$). У пацієнтів 2-ї групи аналогічно з показниками 1-ї групи не відзначалося відмінностей від нормативних даних щодо ХВ (21,7±3,5 см/с, КГ – 20,3±4,1 см/с). Швидкісні параметри в ПС трохи перевищували нормативні (30,6±5,7 см/с, КГ – 25,2±4,2 см/с). Нами виявлено значні відмінності від КГ у показниках швидкостей по ВОВ (22,4±5,5 см/с, КГ – 10,2±3,4 см/с; $p < 0,05$) та по БВ (28,5±5,2 см/с, КГ – 18,4±4,6 см/с; $p < 0,05$). Найбільш демонстративними у контексті відмінностей між пацієнтами з мігренню та КГ з'явилися показники V_{max} по ВОВ (19,6±3,4 см/с у 1 групі та 22,4±5,5 см/с у 2 групі, 10,2±3,4 см/с у КГ, $p < 0,05$) та по БВ (29,8±3,3 см/с у 1 групі, 28,5±5,2 см/с у 2 групі, 18,4±4,6 см/с у КГ, $p < 0,05$) (рис. 1).

Швидкість венозного кровотоку у ПС помірно перевищувала дані КГ, при цьому відмінності з КГ не були достовірними (28,8±4,3 см/с у 1 групі, 30,6±5,7 см/с у 2 групі, 25,3±2,4 см/с у КГ).

Також були проведено дослідження ЦВР в основних венозних колекторах у пацієнтів з мігренню (табл. 2).

У пацієнтів 1-ї групи показники КрпсСО₂ були достовірно знижені порівняно з КГ (1,38 ± 0,04, КГ – 1,5 ± 0,06; $p < 0,05$), аналогічна тенденція, виражена меншою мірою, була характерна для показників КрбвСО₂ (1,4±0,03, КГ – 1,47 ± 0,03; $p < 0,05$). Реактивність на ортостатичні навантаження в ПС і БВ істотно не відрізнялися від нормативних (КрпсОН – 0,29 ± 0,04, КГ – 0,29 ± 0,05; КрбвОН – 0,27 ± 0,05, КГ – 0,28 ± 0,05).

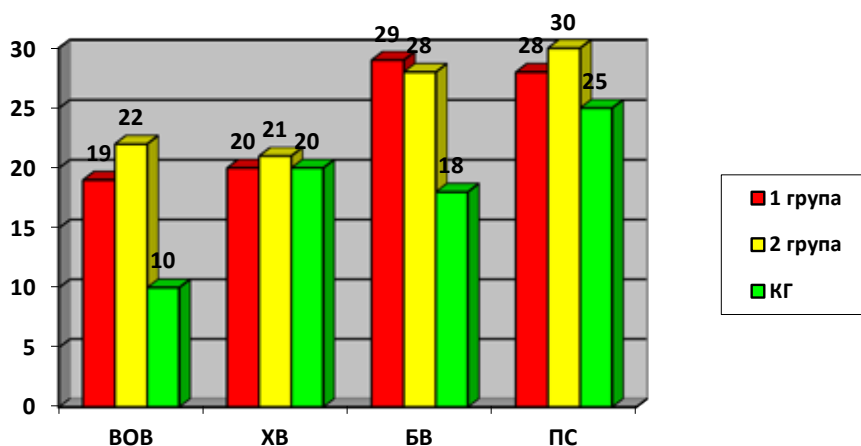


Рис. 1. Співставлення швидкісних показників венозного кровотоку між 1-ю та 2-ю групою та КГ

Таблиця 2

Показники венозної цереброваскулярної реактивності у пацієнтів з мігренню

	КрпсСО2	КрбвСО2	КрпсОН	КрбвОН	КрпсАОН	КрбвАОН
1 гр	1,38±0,04 *	1,4±0,03*	0,29±0,04	0,27±0,05	1,37±0,03	1,36±0,05
2 гр	1,53±0,04	1,51±0,04*	0,28±0,03	0,26±0,03	1,36±0,04	1,33±0,03
КМ	1,5±0,06	1,47±0,03	0,29±0,05	0,28±0,05	1,31±0,04	1,29±0,05

Відповідь на антиортостатичне навантаження трохи перевищувала нормативні показники (КрпсАОН – $0,37 \pm 0,03$, КГ – $0,31 \pm 0,04$; КрбвАОН – $1,36 \pm 0,05$, КГ – $1,29 \pm 0,05$). У 2-й групі показники КрпсСО2 в цілому не відрізнялися від нормативних (КрОН – $1,53 \pm 0,04$, КГ – $1,5 \pm 0,06$; АОН – $1,16 \pm 0,03$, КГ – $1,15 \pm 0,03$), а показники КрбвСО2 були підвищені порівняно з КГ ($1,51 \pm 0,04$, КГ – $1,47 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Реактивність на ортостатичне навантаження в ПС та БВ аналогічно показникам 1-ї групи суттєво не відрізнялася від даних КГ. (КрпвСО 2 – $0,28 \pm 0,03$, КГ – $0,29 \pm 0,05$; КрбвОН – $0,26 \pm 0,03$, КГ – $0,28 \pm 0,05$). Також за аналогією з 1-ю групою відзначалося легке підвищення показників КрпсАОН та КрбвАОН (КрпсАОН – $1,36 \pm 0,04$, КГ – $1,31 \pm 0,04$; КрбвАОН – $1,33 \pm 0,03$, КГ – $1,29$).

Загалом для пацієнтів 1-ї групи була характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії, а також гіперреактивність на антиортостатичне навантаження ПС і БВ, що може свідчити на користь дисфункції нейрогенного контуру регуляції. У пацієнтів 2-ї групи відзначалося поєднана гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне та антиортостатичне навантаження, ймовірно, вна-

слідок дисфункції нейрогенного контуру судинної регуляції.

Висновки. Церебральні венозні гемодинамічні зміни у пацієнтів з мігренню у міжнападному періоді проявляються у вигляді порушень церебрального венозного кровотоку у верхньоочних венах, базальних венах Розенталя і прямому синусі, більш виражених у групі мігрени з ауурою.

Для пацієнтів з мігренню без аури характерна гіпореактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне навантаження, як ознака первинної венозної ангіодистонії, а також гіперреактивність на антиортостатичне навантаження у ПС та БВ, як ознака дисфункції нейрогенного контуру регуляції. У пацієнтів з мігренню з ауурою спостерігається гіперреактивність у ПС та БВ на гіперкапнічне та антиортостатичне навантаження, що відображає дисфункцію нейрогенного контуру судинної регуляції. Застосування доплерографічного дослідження церебральної венозної гемодинаміки та реактивності венозного мозкового кровотоку дозволяє уточнити патогенетичні механізми мігренозного нападу та сприяє оптимізації лікування пацієнтів з мігренню з урахуванням стану церебральної судинної регуляції.

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:

Калашніков В.Й. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Стоянов О.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Вастьянов Р.С. – ідея, мета, підготовка тексту статті;

Калашнікова І.В. : збір матеріалу дослідження;

Бакуменко І.К. – підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Altamura C, Paolucci M, Brunell N, Rizzo AC, Cecchi G, Assenza F, Silvestrini, M, Vernieri F. Right-to-Left Shunts and Hormonal Therapy Influence Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients with Migraine with Aura. PLoS ONE. 2019; 14: e0220637.
2. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache J. Head Face Pain. 2018; 58: 4–16.
3. Gadda A, Taibi F, Sisini M, Gambaccini P, Zamboni G, Ursino M. A new hemodynamic model for the study of cerebral venous outflow. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308: H217–H231, doi:10.1152/ajpheart.00469.2014.0363-6135/15
4. Hansen JM, Schankin CJ. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. J Cereb Blood Flow Metab. 2019;39(4):595–609
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders. – 3rd edition. Cephalgia. 2018; 38(1):P. 1-211. doi: 10.1177/0333102417738220
6. Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. Neuroscience. 2016;338: 130–144. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.01202
7. Kalashnikov VI, Stoyanov AN, Pulyk OR, Bakumenko IK, Skorobrekha VZ. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. Wiad Lek. 2020;73(11):2443-2446.PMID: 33454681
8. Karacay Ozkalayci S, Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Irkeç C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. J Pain Res. 2018;11:661-666. <https://doi.org/10.2147/JPR.S144183>
9. Lee MJ, Park BY, Cho S, Park H, Chung CS. Cerebrovascular Reactivity as a Determinant of Deep White Matter Hyperintensities in Migraine. Neurology. 2019; 92: E342–E350
10. Magalhães JE, Rocha-Filho PAS. Migraine and Cerebrovascular Diseases: Epidemiology, Pathophysiological, and Clinical Considerations. Headache J. Head Face Pain. 2018; 58: 1277–1286.
11. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, Qazi A, Barakat AF, Saad M, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ;2018: Open 8:e020498. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020498
12. Mason BN, Russo AF. Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? Front. Cell. Neurosci. 2018; 12:233. doi: 10.3389/fncel.2018.00233
13. Öztürk B, Karadaş Ömer. Cerebral Hemodynamic Changes During Migraine Attacks and After Triptan Treatments. Noro Psikiyatrs Ars. 2020 Sep; 57(3): 192–196. doi: 10.29399/npa.21650
14. Petolicchio B, Viganò A, Di Biase L, Tatulli D, Toscano M, Vicenzini E, Passarelli F, Di Piero Vittorio. Cerebral venous hemodynamic abnormalities in episodic and chronic migraine. Funct Neurol. 2016 Apr-Jun; 31(2): 81–86.doi: 10.11138/FNeur/2016.31.2.081
15. Verma R, Mahapatro S, More A. Cerebral venous thrombosis associated with Migraine. Clin Case Rep. 2018; Rev 4: DOI: 10.15761/CCRR.100039
16. Visočnik D, Zaletel M, Žvan B, Zupan M. Enhanced Hemodynamic and Clinical Response to α CGRP in Migraine Patients-A TCD Study. Front. Neurol. 2021;12:638903. doi: 10.3389/fneur.2021.638903

Комариця Орест Йосифович,

кандидат медичних наук, доцент,

завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

komar_or@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

м. Львів, Україна

Сяська Любов Володимирівна,

кандидат медичних наук,

асистент кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

olenuch_lyubov@ukr.net<https://orcid.org/0000-0002-8622-1626>

м. Львів, Україна

Радченко Олена Мирославівна,

доктор медичних наук,

професор кафедри внутрішньої медицини № 2,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

olradchenko@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

м. Львів, Україна

Патогенез розвитку та впливу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки: кореляційний аналіз

Метаболічно-асоційована (неалкогольна) жирова хвороба печінки стала найбільш розповсюдженим ураженням печінки у всьому світі, ефективно лікувати та попереджувати які можливо лише на стадії стеатозу (МАСП), для чого слід враховувати патогенетичні основи його виникнення та прогресування.

З метою описати патогенетичні зв'язки виникнення та прогресування МАСП на основі аналізу кореляційних зв'язків обстежених 36 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим гіпотиреозом та надмірною масою тіла/ожирінням, медіана віку 56,0 років, 92% жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженим МАСП та контроль (n=13) без нього, які обстежені за стандартними протоколами з додатковим визначенням кортизолу крові, антропоморфометричних характеристик ожиріння (відношення обводів талії та стегон, загальний об'єм жирової тканини; маса вісцеральної жирової тканини; відносна частка жиру в організмі), адаптаційного потенціалу за Бавським Р.М.(1987). Цифрові дані опрацьовані статистично, дані подані як медіана, істотність визначена за Манном-Уїтні, кореляції оцінені за Кендаллом; до уваги приймалися лише істотні зв'язки.

Результати та обговорення. Пацієнти з МАСП істотно відрізнялись за усіма антропометричними характеристиками ожиріння, вищим ступенем АГ, збільшенням правої частки печінки понад норму (158,0[153,0;170,0] проти 145,0[137,0;150,0] мм) та розширенням ворітної вени (10,0[10,0;10,8] проти 7,5[5,9;10,0] мм, обидва p<0,05). Ехогенність печінки корелювала з параметрами ожиріння, ступенем АГ, кардіоваскулярним ризиком та діаметром кореня аорти. Крім того, підвищення ехогенності асоціювалось з зменшенням загального холестерину крові (ХС; $\tau=-0,26$; $p=0,032$) і збільшенням кортизолу ($\tau=0,63$; $p=0,047$). Збільшення обох розмірів печінки істотно корелювало з збільшенням частоти серцевих скорочень ($\tau=0,28$; $p=0,027$), що відбувалось паралельно зростанню вмісту кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$), активації симпатичної нервової системи за індексом І.Кердо ($\tau=0,29$; $p=0,021$) та запалення за сегментоядерними нейтрофілами крові ($\tau=0,29$; $p=0,028$) та рівнем серомукоїдів ($\tau=0,67$; $p=0,021$).

Висновок: описані зміни за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки становлять єдине хибне коло патогенезу, кожна ланка якого посилює інші і робить патологічний процес незворотнім.

Komarytsya Orest Yosypovych, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *komar_or@ukr.net*, <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>, Lviv, Ukraine

Siaska LyubovVolodymyrivna, PhD in Medicine, Assistant Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *olenuch_lyubov@ukr.net*, <https://orcid.org/0000-0002-8622-1626>, Lviv, Ukraine

Radchenko Olena Myroslavivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Internal Medicine № 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, *olradchenko@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0003-1108-963X>, Lviv, Ukraine

Pathogenesis of development and influence of metabolically associated fatty liver disease by correlation analysis

Metabolically associated (nonalcoholic) fatty liver disease (MAFLD) has become the most common liver disease worldwide which can be effectively treated and prevented only at the stage of steatosis, which is why the pathogenesis of its occurrence and progression should be taken into account.

The study **aims** at establishing the pathogenetic relationship between the occurrence and progression of MAFLD using correlation analysis. **Materials and methods.** To achieve the research objectives the total of 36 patients with hypertension, compensated hypothyroidism and overweight/obesity have been examined, median age 56.0 years, 92% women. The patients were divided into the main group (n = 23) with sonographically confirmed MAFLD and control (n = 13) without it, which were examined according to the standard protocols with additional determination of cortisol in blood, obesity characteristics (waist-to-hip ratio, total adipose tissue volume; mass of visceral adipose tissue; relative proportion of body fat), adaptive potential according to Baevsky RM (1987). The results were statistically processed for calculating the median (M), the significance was determined by Mann-Whitney U-test; the correlations were estimated using the Kendall rank correlation coefficient; the probability value was assumed to be $p < 0.05$.

Results and discussion. The patients with MAFLD were significantly different in all anthropometric characteristics of obesity, characterized by a higher degree of hypertension, an increase in the right lobe of the liver above normal (158.0 [153.0; 170.0] vs. 145.0 [137.0; 150.0] mm) and portal vein dilation (10.0 [10.0; 10.8] vs. 7.5 [5.9; 10.0] mm, both $p < 0.05$). The liver echogenicity correlated with the obesity parameters, degree of hypertension, cardiovascular risk and aortic root diameter. In addition, the increased echogenicity was associated with a decrease in the total blood cholesterol ($\tau = -0.26$; $p = 0.032$) and an increase in cortisol ($\tau = 0.63$; $p = 0.047$). The increase in both liver sizes significantly correlated with the increase in the heart rate ($\tau = 0.28$; $p = 0.027$), which occurred in parallel with the increase in blood cortisol ($\tau = 0.63$; $p = 0.047$), activation of the sympathetic nervous system according to the Kerdo index ($\tau = 0.29$; $p = 0.021$) and inflammation according to segmental blood neutrophils ($\tau = 0.29$; $p = 0.028$) and seromucoid levels ($\tau = 0.67$; $p = 0.021$).

Conclusions: the changes which were described in metabolically associated fatty liver disease constitute the only vicious circle of pathogenesis, each link of which exacerbates the other and makes the pathological process irreversible.

Key words: metabolically associated liver steatosis, liver echogenicity, correlations, pathogenesis.

Вступ. Метаболічно-асоційована (неалкогольна) жирова хвороба печінки (МАЖХП) стала найбільш розповсюдженим ураженням печінки у всьому світі [1, 2, 3], що нерозривно пов'язано з пандеміями надмірної маси тіла чи ожиріння, цукрового діабету та кардіоваскулярних уражень [4]. Починаючись з метаболічно-асоційованого стеатозу (МАСП), хвороба проходить стадію гепатиту і може завершуватись розвитком цирозу чи гепатоцелюлярної карциноми, коли лікування стає неефективним [5]. Особливу увагу МАСП заслуговує саме зараз у зв'язку з пандемією коронавірусної інфекції, адже описана вища частота його у пацієнтів з ковідом, ніж у загальній популяції, та частіше важкий ускладнений перебіг вірусного ураження у таких осіб [6]. Ефективно лікувати та попереджувати ураження печінки можливо лише на стадії стеатозу [7], для чого слід розуміти та враховувати патогенетичні основи його виникнення та прогресування.

Мета дослідження: описати патогенетичні зв'язки виникнення та прогресування МАСП на основі аналізу кореляційних зв'язків.

Матеріал та методи. До дослідження залучені 36 амбулаторних пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим гіпотиреозом та надмірною масою тіла/ожирінням, віком 56,0 [50,5; 67,5] років, більшість з яких (92%) становили жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженим МАСП та контрольну групу (n=13) без нього, які обстежені за стандартними протоколами з додатковим визначенням кортизолу крові (твердофазний імуноферментний аналіз, тест-система Хема, Росія, аналізатор Sunrise, Тесап, Австрія), антропоморфометричних характеристик ожиріння (відношення обводів талії та стегон (ОТ/ОС); загальний об'єм жирової тканини: $ЗОЖТ = (1,36 \times \text{маса тіла}) / (\text{зріст} / 100) - 42$ (л); маса вісцеральної жирової тканини: $МВЖТ = ЗОЖТ \times 0,923$ (кг); відносна частка жиру в організмі (%ЖТ = $МВЖТ / \text{маса тіла} \times 100$ %), адаптаційного потенціалу за Баєвським Р.М. (1987) ($АП = 0,0011(\text{ЧСС}) + 0,014(\text{САТ}) + 0,008(\text{ДАТ}) + 0,009(\text{маса тіла}) - 0,009(\text{ріст}) + 0,014(\text{вік}) - 0,27$; де ЧСС – частота серцевих скорочень, САТ/ДАТ – систолічний та діастолічний тиски; $АП < 2,1$ і $2,1-4,3$ – задовільна та незадовільна адаптація, $АП > 4,31$ – зрив адаптації). Групи були співставні

за основною та супутньою патологією, їх тривалістю, гендерним та віковим складом, вмістом гормонів та трансаміназ, характером лікуванням (усі $p > 0,05$). Діагностика МАСП проведена за Ferraioli G. та співавт., 2019 [1]. Цифрові дані опрацьовані статистично (Statistica 6.0), перевірені на нормальність розподілу, за умов негаусівського розподілу подані як медіана [нижній; верхній квантилі], істотність визначена за Х.Б.Манном – Д.Р.Уїтні, кореляції оцінені за В.Кендаллом (τ); за поріг істотності прийнято $p < 0,05$; до уваги приймалися лише істотні зв'язки.

Результати та обговорення. Цілоком очікувано пацієнти з МАСП відрізнялись за усіма антропометричними характеристиками ожиріння: індекс маси тіла (ІМТ) у них відповідав ожирінню, тоді як пацієнти без стеатозу мали надмірну масу тіла (32,8 [29,7; 36,6] vs 28,7 [27,5; 31,2] $\text{кг}/\text{м}^2$). Це супроводжувалось вищими загальним об'ємом жирової тканини (31,5 [24,3; 39,8] vs 23,6 [19,8; 27,5] л), масою вісцеральної жирової тканини (29,1 [22,5; 36,7] vs 21,8 [18,3; 25,4] кг), відносною частки жиру в організмі (32,3 [28,1; 37,2] vs 26,9 [24,4; 30,2] %), усі $p < 0,05$. Важливе клінічне значення має те, що у пацієнтів з МАСП був істотно вищим ступінь АГ (2,0 [1,0; 2,0] vs 1,0 [1,0; 2,0], $p < 0,05$). Нещодавній метааналіз (2018) показав, що МАЖХП та АГ є взаємопов'язаними але незалежними компонентами метаболічного синдрому, причому МАСП був асоційований з новою появою АГ, тоді як попередньо існуюча АГ сприяла швидкому переходу МАСП через стадію безсимптомного гепатиту в гепатофіброз і цироз; спільними патогенетичними ланками автори вважають інсулінорезистентність та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, інгібітори якої запропоновані для лікування МАЖХП [4].

Основною ознакою МАСП є підвищення ехогенності печінки [1], яке цілоком очікувано асоціювалось з усіма антропометричними критеріями збільшення жирової маси в організмі: з ІМТ ($\tau = 0,34$; $p = 0,004$), ЗОЖТ ($\tau = 0,30$; $p = 0,011$), МВЖТ ($\tau = 0,30$; $p = 0,011$) та %ЖТ ($\tau = 0,31$; $p = 0,008$). Це свідчить про провідну роль ожиріння, передусім вісцерального, у виникненні та подальшому розвитку МАСП. Асоціативні зв'язки ехогенності печінки з кардіоваскулярним ризиком ($\tau = 0,25$; $p = 0,030$), ступенем АГ ($\tau = 0,34$; $p = 0,004$), ДАТ ($\tau = 0,26$; $p = 0,027$)

та діаметром кореня аорти ($\tau=0,47$; $p=0,056$) вказують на патогенетичні зв'язки МАСП з цілим кластером кардіоваскулярних (АГ, атеросклероз та ішемічна хвороба серця зокрема, серцева недостатність, гіпертрофічна кардіоміопатія тощо) уражень, адже за даними літератури, ДАТ істотно асоціюється з прогнозом у пацієнтів з розшаровуючою аневризмою аорти [8] та серцевою недостатністю із збереженою фракцією викиду [9].

Важливо, що зростання ехогенності печінки та посилення МАСП відбувалося пропорційно зменшенню загального холестерину крові (ХС; $\tau=-0,26$; $p=0,032$), що можна вважати несприятливою прогностичною ознакою, оскільки ХС є тригером системного запалення, зокрема через активацію сигнальних шляхів інтерлейкіну ІЛ-2Rбетагамма в лімфоцитах [10], а гіпохолестеринемія збільшує ризик первинного раку печінки [5], особливо у комбінації з гіперглікемією, і є маркером уражень печінки після оперативної корекції гемодинаміки [11]. Поясненням гіпохолестеринемії за умов уражень печінки може бути активація протеїнів ендолізосом в гепатоцитах, які регулюють захоплення ХС, внутрішньоклітинний його транспорт та деградацію [3, 2].

Важливе значення має виявлений прямий зв'язок ехогенності печінки з рівнем кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$). Він підтверджує дані літератури про новітню мішень лікування жирової хвороби печінки – 11 β -гидрооксистероїд дегідрогеназу-1 – фермент, який перетворює глюкокортикоїд кортизолу в активний кортизол, і пригнічення якого бензидин-циклопентановими дериватами в експерименті суттєво покращувало морфологію печінки [7]. Відомо, що гепатоцити є клітинами-мішенями для кортизолу, який активує транскрипцію певних ділянок ДНК, що посилює синтез глюкози печінкою, що поруч зі зменшенням розпаду глюкози у м'язах сприяє збереженню енергетичного балансу організму, а невикористана вироблена глюкоза депонується у печінці у вигляді глікогену, що ще більше порушує мікроархітектоніку печінки. Кортизол є стрес-реалізуючим гормоном, який забезпечує вивільнення енергетичних ресурсів під час гострої потреби [12]. Тому виявлена нами пряма кореляція ехогенності печінки з адаптаційним потенціалом свідчить, що за умов МАСП погіршуються адаптаційні процеси аж до зриву адаптації. На думку науковців [13], ключовим пусковим компонентом запуску та поглиблення МАСП можна вважати активацію стрес-активованих кіназ (stress-activated kinases, *SAPKs*), у тому числі ферментів *p38* та *JNK* у гепатоцитах та клітинах імунної і нервової систем, які і запускають внутрішньоклітинні механізми посиленого захоплення та депонування ліпідних дериватів.

Одночасно з ліпідним дистресом та стресовою гормональною активацією МАСП запускає процеси системного запалення, свідченням чого є пряма істотна кореляція ехогенності печінки з серомукоїдами ($\tau=0,67$; $p=0,021$). Наш попередній огляд літератури показав, що серомукоїди пригнічують експресію прозапальних генів та патологічних шляхів, зменшують продукцію надактивних форм кисню, захищають жирову тканину від запалення та метаболічної дисфункції, є імунорегуляторами, наносять, кардіопротекторами та переносниками лікарських препаратів [14]. На нашу думку,

саме цитопротекторними ефектами серомукоїдів, ймовірно, забезпечується тривале безсимптомне існування МАСП та зворотність усіх морфологічних та клінічних проявів, однак поступово відбувається виснаження синтезу серомукоїдів у змінений печінці, що запускає каскад цитокін-асоційованого запалення і переводить стеатоз у гепатит.

Цікавим вбачаються обернені кореляції ехогенності печінки та товщини задньої стінки лівого шлуночка, причому ступінь такого зв'язку зростає (від $\tau=-0,48$; $p=0,053$ до $\tau=-0,63$; $p=0,018$) із приведенням даних до відносних, які розраховуються як відношення подвоєної товщини до кінцево-діастолічного розміру шлуночка. Тобто, МАСП починає впливати на гемодинамічні характеристики роботи серцево-судинної системи. А якщо згадати, що до дослідження залучені пацієнти з АГ, то це безпосередньо вказує на основу для розвитку дилатації лівого шлуночка паралельно з МАСП, що має край несприятливе значення для пацієнтів.

Крім того, цілком логічним є те, що МАСП корелює зі зростанням розмірів жовчного міхура (з довжиною: $\tau=0,58$; $p=0,014$, шириною: $\tau=0,56$; $p=0,017$), у стінці якого також відбувається жирова інфільтрація, а розтягнення його запускає погіршення скоротливої здатності, застій жовчі, біліарний складж та утворення каменів, що ще більше погіршує ентерогепатичну циркуляцію жовчних кислот та холестерину, посилюючи ліпідний дистрес-синдром.

Хоча до класичних ознак МАСП не відносяться збільшення її розмірів [1], в обстежених нами пацієнтів стеатоз супроводжувався збільшенням правої частки печінки понад норму (158,0[153,0;170,0] vs 145,0[137,0;150,0] мм) та розширенням ворітної вени (10,0[10,0;10,8] vs 7,5[5,9;10,0] мм, обидва $p<0,05$), тоді як збільшення розмірів лівої частки не досягло рівня істотності (68,0[62,0;77,0] vs 65,0[61,0;70,0] мм, $p>0,05$). Дійсно, певні сучасні сонографічні виміри для діагностики МАЖХП стосуються передусім правої частки [15] і саме вона переважно є субстратом для трансплантації печінки [16]. Збільшення розміру правої частки печінки істотно корелювало з тахікардією (ЧСС: $\tau=0,28$; $p=0,029$), гіпохолестеринемією (ХС: $\tau=-0,28$; $p=0,022$) та ознаками стеатозу підшлункової залози із збільшенням її ехогенності ($\tau=0,33$; $p=0,040$) та розмірів ($\tau=0,40$; $p=0,037$). Збільшення лівої частки печінки асоціювалось з абдомінальним характером ожиріння за ОТ/ОС ($\tau=0,54$; $p=0,045$), вищим пульсовим артеріальним тиском (ПАТ) переважно за рахунок систолічного і, відповідно, вищою жорсткістю артерій (ПАТ: $\tau=0,25$; $p=0,040$; САТ: $\tau=0,28$; $p=0,020$), з тахікардією ($\tau=0,44$; $p=0,001$), погіршенням адаптації за АП ($\tau=0,30$; $p=0,022$), активацією запалення за відношенням нейтрофілів до лімфоцитів ($\tau=0,28$; $p=0,048$), симпатичною активацією за індексом І.Кердо ($\tau=0,40$; $p=0,002$). Збільшення обох розмірів печінки істотно корелювало зі збільшенням ЧСС ($\tau=0,28$; $p=0,027$), що відбувалось паралельно зростанню вмісту кортизолу крові ($\tau=0,63$; $p=0,047$), активації симпатичної нервової системи за індексом І.Кердо ($\tau=0,29$; $p=0,021$) та запалення за сегментоядерними нейтрофілами крові ($\tau=0,29$; $p=0,028$) та рівнем серомукоїдів ($\tau=0,67$; $p=0,021$).

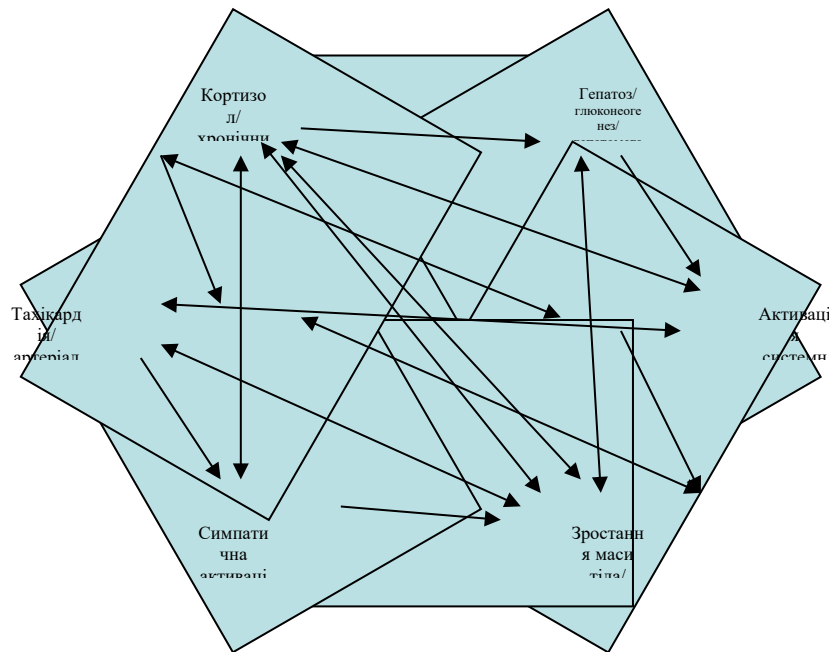


Рис. 1. Патогенетичне коло зв'язків метаболічно-гемодинамічно-запальних змін за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки

Розширення портальної вени може бути наслідком порушеної гемодинаміки в печінці, що спостерігається вже на ранніх стадіях МАСП, хоча воно ще не вказує на портальну гіпертензію. В літературі описано сповільнення кровоплину портальної вени у пацієнтів з МАЖХП, що обернено корелювало зі ступенем стеатозу і проявлялось зміненими доплерографічними характеристиками хвиль у портальній вені [17]. Це, за останніми даними, у кінцевому наслідку призводить до субклінічних та клінічних тромбозів портальної системи [18]. За проведеним нами кореляційним аналізом, зростання діаметру ворітної, крім цілком очікуваних кореляцій з ехогенністю печінки ($\tau=0,48$; $p=0,001$) та її розмірами ($\tau=0,30$; $p=0,043$), істотно асоціювалось з посиленням ліпідного дистрес-синдрому зі зменшенням холестерину ліпопротеїнів високої густини ($\tau=-0,84$; $p=0,040$) та з діастолічною дисфункцією за збільшенням лівого передсердя ($\tau=0,30$; $p=0,043$).

Таким чином, аналіз кореляційних зв'язків характеристик МАСП показує на утворення хибного патогенетичного кола метаболічно-гемодинамічно-прозапальних змін, які маніфестуються у подальшому як ішемічна хвороба серця,

атеросклероз інших артерій, жирова хвороба печінки, жовчного міхура та підшлункової залози, цукровий діабет, ожиріння, АГ, а надмірна активація тої чи іншої ланки призводить до гострих та виражених хронічних розладів мікроциркуляції (інфаркт міокарда, інсульт мозку, діабетичні нефропатія та стопа, серцева недостатність тощо). З клінічної точки зору, формування такого хибного кола вказує на неефективність ізольованого впливу на окремі ланки для лікування усіх хвороб, втягнутих у цю мережу.

Висновки

1. Пацієнти з МАСП відрізнялись вищими антропометричними характеристиками ожиріння, розмірами печінки та діаметром портальної вени.
2. Ехогенність печінки та її розміри істотно корелювали з антропометричними характеристиками ожиріння, гемодинамічними параметрами, показниками ліпідного дистрес-синдрому, запалення, симпатичної активації та маркерами адаптації, включаючи кортизол.
3. Описані зміни за умов метаболічно-асоційованого стеатозу печінки взаємопов'язані у хибне коло, кожна ланка якого посилює інші і робить патологічний процес незворотнім.

Перспективи подальших досліджень – аналогічні дослідження у пацієнтів з іншими хворобами.

Конфлікту інтересів нема.

Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

Особисті внесок кожного автора у виконання роботи:

Комариця О.Й. – збір матеріалу досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Сяська Л.В. – збір матеріалу досліджень, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Радченко О.М. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053-6062. doi:10.3748/wjg.v25. i40. 6053

2. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab.* 2021;50:101238. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101238
3. Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Mol Metab.* 2021;50:101146. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101146
4. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension: coprevalent or correlated? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(9):979-985. doi: 10.1097/MEG. 0000000000001191
5. Ma X, Cui H, Sun M, Liu Q, Liu X, Li G et al. Fasting Blood Glucose, Cholesterol, and Risk of Primary Liver Cancer: The Kailuan Study. *Cancer Res Treat.* 2021;53(4):1113-1122. doi: 10.4143/crt.2020.817
6. Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? *Singapore Medical Journal.* 2020;PMID: 33047142. <https://read.qxmd.com/read/33047142/metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-covid-19-a-double-whammy>
7. Guan H, Wang Y, Li H, Zhu Q, Li X, Liang G, Ge RS. 5-Bis-(2,6-difluoro-benzylidene) Cyclopentanone Acts as a Selective 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase one Inhibitor to Treat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *Front Pharmacol.* 2021;12:594437. doi: 10.3389/fphar.2021.594437
8. Sari S, Sener K, Calis M, Polat M, Kaya A, Yolcu S. Check the diastolic blood pressure twice in aortic dissection as it is associated with prognosis. *Pak J Med Sci.* 2021;37(2):339-344. doi: 10.12669/pjms.37.2.2877
9. Fuchida A, Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, Maruyama T, Hashizume N et al. Prognostic significance of diastolic blood pressure in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2021;36(8):1159-1165. doi:10.1007/s00380-021-01788-0
10. Mulholland M, Jakobsson G, Lei Y, Sundius L, Ljungcrantz I, Rattik S et al. IL-2R β signalling in lymphocytes promotes systemic inflammation and reduces plasma cholesterol in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis.* 2021;326:1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.010
11. Lubert AM, Alsaied T, Palermo JJ, Anwar N, Urbina EM, Brown NM et al. Fontan-Associated Dyslipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(7):e019578. doi:10.1161/JAHA.120.019578
12. Young Kuchenbecker S, Pressman SD, Celniker J, Grewen KM, Sumida KD, Jonathan N, Everett B, Slavich GM. Oxytocin, cortisol, and cognitive control during acute and naturalistic stress. *Stress.* 2021;24(4):370-383. doi: 10.1080/10253890.2021.1876658
13. Cicuéndez B, Ruiz-Garrido I, Mora A, Sabio G. Stress kinases in the development of liver steatosis and hepatocellular carcinoma. *Mol Metab.* 2021;50:101190. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101190
14. Radchenko OM, Strilchuk LM. Rol seromukoidiv u patohenezi vnutrishnoi patolohii ta diahnostychnykh znachennia yikh vyznachennia. *Praktykuiuchy likar.* 2017;2:45-48
15. Han A, Labye Y, Sy EZ, Boehringer AS, Andre MP, Erdman JW Jr et al. Inter-sonographer reproducibility of quantitative ultrasound outcomes and shear wave speed measured in the right lobe of the liver in adults with known or suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol.* 2018;28(12):4992-5000. doi: 10.1007/s00330-018-5541-9
16. Park J, Choi GS, Gwak MS, Ko JS, Han B, Han S et al. A retrospective analysis of re-exploration after living donor right lobe liver transplantation: incidence, causes, outcomes, and risk factors. *Transpl Int.* 2019;32(2):141-152. doi: 10.1111/tri.13335
17. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, Alcelik A, Korkmaz U. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease *Tohoku J Exp Med.* 2008. 215(1):89-93. doi: 10.1620/tjem.215.89
18. Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W, Yassen AH, Abdelsalam M, Wahba MM et al. De novo Portal Vein Thrombosis in Non-Cirrhotic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A 9-Year Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:650818. doi: 10.3389/fmed.2021.650818

Koteliukh Mariia Yuriivna,

Candidate of medical sciences, Associate Professor of Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya

ekoteliukh@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6090-4835>

Kharkiv, Ukraine

Kravchun Pavlo Grygorovych,

Doctor of medical sciences, professor of Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya

pg.kravchun@knmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-8285-6763>

Kharkiv, Ukraine

Dobrovolska Inna Mykolayivna,

Candidate of medical sciences, Associate Professor of Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya

im.dobrovolska@knmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0003-0458-6734>

Kharkiv, Ukraine

Characteristics of the acute myocardial infarction course in patients with type 2 diabetes mellitus before and after reperfusion therapy

Introduction. Scientific research is currently being done to diagnose and manage comorbid conditions in patients. The importance of studying the pathophysiological mechanisms of acute myocardial infarction (AMI) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) has been proven.

The purpose of the study: to conduct a retrospective analysis before and after reperfusion therapy by evaluating the features of the AMI course in patients with type 2 DM.

Material and methods. The study was conducted from January 10, 2020 to January 12, 2021. In total, 74 STEMI patients with or without type 2 DM, aged 59.42±7.66 years were examined at the Intensive Care Unit of the Government Institution “L. T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and the Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the branch “Center of Healthcare” of Public Joint Stock Company “Ukrainian Railway”. Serum levels of insulin, adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 (FABP4) and C1q/TNF-related protein (CTRP3) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Analysis and processing of the findings obtained after examinations were carried out using the computer program IBM SPSS software, version 27.0 (IBM Inc., USA, 2020).

Results and discussion. Before the treatment, patients with AMI and type 2 DM had significantly higher values of end-systolic size (ESS) by 5.56%, left atrium (LA) by 10.53%, left ventricular myocardial mass index (LVMMI) by 6.87% and lower values of systolic blood pressure (SBP) by 11.76%, atherogenic index (AI) by 5.80%, glucose by 25.71%, insulin by 39.92%, irisin by 15.34%, FABP4 by 19.76% compared to the values of these indicators 14 days after medicamentous therapy ($p<0.05$). Patients with AMI and type 2 DM had significantly higher values of adropin by 46.10%, irisin by 20.11%, CTRP3 by 28.78% and lower values of SBP by 17.65%, diastolic blood pressure by 12.38%, heart rate (HR) by 13.73%, pulse by 10.87%, body mass index by 5.57%, weight by 9.52%, glucose by 26.67%, insulin by 40, 75%, total cholesterol by 10.04%, very low-density lipoproteins by 24.75%, low-density lipoproteins by 8.52%, triglycerides by 27.06%, AI by 10.55%, FABP4 by 37.04% before treatment as compared to the values of these indicators 14 days after percutaneous coronary intervention (PCI) ($p<0.05$). Comparing the studied indicators between subgroups after medicamentous treatment and PCI, a significant decrease in HR by 8.33%, ESS by 4.11%, LA by 9.52%, LVMMI by 5.53%, FABP4 by 21.53% and an increase in the levels of adropin by 36.99%, irisin by 41.88%, CTRP3 by 30.25%, high-density lipoproteins (HDL) by 10.28% were identified ($p<0.05$).

Conclusions. When compared PCI advantages due to the absence of a tendency to the left heart dilatation over the medicamentous therapy, improvements of energy and adipokine metabolism have been observed amid increased levels of adropin, irisin and CTRP3 and decreased levels of FABP4 in patients with AMI and type 2 DM. It should be noted that there has been a significant improvement in the state of energy and adipokine profiles under the conditions of performing PCI.

Key words: diabetes, myocardial infarction, markers, metabolism.

Котелюх Марія Юрійвна, кандидат медичних наук, доцент 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

Кравчун Павло Григорович, доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Харківський національний медичний університет, pg.kravchun@knmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8285-6763>, м. Харків, Україна

Добровольська Інна Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Харківський національний медичний університет, im.dobrovolska@knmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0458-6734>, м. Харків, Україна

Особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу до та після реперфузійної терапії

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

Мета дослідження: провести ретроспективний аналіз до та після реперфузійної терапії шляхом оцінки особливостей перебігу ГІМ у хворих із ЦД 2 типу.

Матеріал та методи. Дослідження проведено з 10 січня 2020 року по 12 січня 2021 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 74 пацієнтів на ГІМ з елевациєю сегменту ST та ЦД 2 типу віком $59,42 \pm 7,66$ років. Визначення вмісту інсуліну, адропіну, ірисину, білка, що зв'язує жирні кислоти 4 (FABP4) та C1q/TNF – асоційованого білка 3 (СТРП3) у сироватці крові пацієнтів проведено імуноферментним методом. Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS software version 27,0 (IBM Inc., USA, 2020).

Результати досліджень та їх обговорення. До лікування у пацієнтів із ГІМ та ЦД 2 типу встановлено вірогідно більш високі значення кінцево-систолічний розмір (КСР) на 5,56 %, ліве передсердя (ЛП) на 10,53%, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на 6,87% та більш низькі значення систолічного артеріального тиску (САТ) на 11,76%, коефіцієнта атерогенності (КА) на 5,80%, глюкози на 25,71%, інсуліну на 39,92%, ірисину на 15,34%, FABP 4 на 19,76% у порівнянні зі значенням цих показників у пацієнтів через 14 днів після медикаментозної терапії відповідно ($p < 0,05$). До лікування у пацієнтів із ГІМ та ЦД 2 типу встановлено вірогідно більш високі значення адропіну на 46,10%, ірисину на 20,11%, СТРП 3 на 28,78% та більш низькі значення САТ на 17,65%, діастолічного артеріального тиску на 12,38%, частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 13,73%, пульсу на 10,87%, індексу маси тіла на 5,57%, ваги на 9,52%, глюкози на 26,67%, інсуліну на 40,75%, загального холестерину на 10,04%, ліпопротеїдів дуже низької щільності 24,75%, ліпопротеїдів низької щільності на 8,52%, тригліцеридів на 27,06%, КА на 10,55%, FABP 4 на 37,04% у порівнянні зі значенням цих показників у пацієнтів через 14 днів після перкутанного коронарного втручання (ПКВ) відповідно ($p < 0,05$). Порівнюючи досліджені показники між підгрупами після медикаментозного лікування і ПКВ, визначено достовірне зменшення ЧСС на 8,33%, КСР на 4,11%, ЛП на 9,52%, ІММЛШ на 5,53%, FABP 4 на 21,53% та збільшення рівнів адропіну на 36,99%, ірисину на 41,88%, СТРП 3 на 30,25%, ліпопротеїдів високої щільності на 10,28% відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. При порівнянні ПКВ над медикаментозною терапією спостерігається відсутність тенденції до дилатації лівих відділів серця, покращення енергетичного та адипокінового метаболізму на тлі збільшення рівнів адропіну, ірисину та СТРП 3 та зниження рівнів FABP 4 у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу. Слід зазначити, що за умов виконання ПКВ відбувається значне покращення стану енергетичного та адипокінового обмінів.

Ключові слова: діабет, інфаркт міокарда, маркери, метаболізм.

Introduction. Greater than about 7 million people worldwide are diagnosed with acute myocardial infarction (AMI) annually. For patients with ST-segment elevation AMI (STEMI), coronary catheterization and percutaneous coronary intervention (PCI) within 2 hours of presentation reduce mortality [1]. In patients with STEMI, optimization of primary PCI is crucial to improve myocardial status and prevent reperfusion injury [2]. Higher all-cause mortality rates have been reported among type 2 diabetes mellitus (DM) patients compared to those without DM. Moreover, significantly higher 1-year mortality has been found to be associated with insulin treatment in diabetic patients as compared to diabetic individuals without insulin use [3]. According to the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) and Complete versus Culprit-Only Revascularization Strategies to Treat Multivessel Disease after Early PCI for STEMI (COMPLETE) trials, PCI helps in preventing cardiac death and the development of AMI in patients with an unstable form of coronary heart disease (CHD) [4]. The combination of AMI with comorbid diabetes is an independent predictor of a worse functional body state, and these patients most often develop complications of AMI and heart failure [5]. It is worth noting that type 2 DM increases 5-year mortality in elderly patients with AMI. While younger patients with AMI and type 2 DM are more likely to have complications in the early period after AMI compared to patients of the same age group but without type 2 DM [6]. The adverse effect of DM on in-hospital mortality rates after AMI was further confirmed by a recent cohort study including

more than 5,000 STEMI patients following primary PCI [7]. It has been reported that patients with STEMI and DM had higher hypertension, hyperlipidemia, left main coronary artery disease, and higher in-hospital mortality rates [8]. DM is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients after PCI [9]. Pathophysiological processes underlying the development and determining the course of AMI in diabetic patients demand a thorough and comprehensive examination in order to reduce the risk of adverse recurrent cardiovascular events.

The purpose of the study: to conduct a retrospective analysis before and after reperfusion therapy by evaluating the features of the AMI course in patients with type 2 DM.

The scientific study is a fragment of the scientific work of the Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya "Prediction of the course, improvement of diagnosis and treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension in patients with metabolic disorders", project execution time 2020 – 2022.

Materials and methods. The study was conducted from January 10, 2020 to January 12, 2021. In total, 74 STEMI patients with or without type 2 DM, aged 59.42 ± 7.66 years, who were hospitalized to the Intensive Care Unit of the Government Institution "L. T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and the Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the branch "Center of Healthcare" of Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway".

All examinations were carried out with the prior consent of the patients (written consent was obtained

from all patients regarding the appropriate diagnostic and therapeutic measures), and the technique of performing each test was in accordance with the 1975 Helsinki Declaration of Human Rights and its 1983 revision, the Council of Europe Convention on Human Rights and biomedicine and legislation of Ukraine.

The diagnosis of STEMI was made based on clinical, instrumental and laboratory data according to the criteria proposed by the consensus of the European Society of Cardiology [10]. Diagnosis and treatment of type 2 DM was carried out in accordance with the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes 2018 recommendations [11].

STEMI patients with or without type 2 DM were included in the study.

Exclusion criteria were type 1 DM, non-ST segment elevation AMI (NSTEMI), COVID-19, autoimmune diseases, diseases of the pituitary gland and hypothalamus, thyroid disease, the presence of symptomatic hypertension, pathology of the heart valvular apparatus, IV FC chronic heart failure before myocardial infarction, the presence of chronic obstructive pulmonary disease, severe disorders of liver and kidney functions, severe anemia, oncological diseases.

All tests were performed at the Biochemical Department of the Central Research Laboratory of the Kharkiv National Medical University. Blood serum samples were taken from patients on day 1 and stored at -20°C . Serum levels of insulin, adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 (FABP4) and C1q/TNF-related protein (CTRP3) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay using an analyzer "Labline-90" (Austria) with commercial test systems "Human Insulin" (Monobind Inc, USA), "Human Adropin" (Elabscience, USA), "Human Fibronectin type III domain-containing protein 5" (Elabscience, USA), "Human FABP4" (Elabscience, USA) and "Human CTRP3" (Aviscera Bioscience, USA), respectively, following the instructions from manufacturers. Serum total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were quantified by peroxidase enzymatic technique with assay kits "Cholesterol Liquicolor" (Human GmbH, Germany) and "HDL Cholesterol liquicolor" (Human GmbH, Germany), respectively. Triglyceride (TG) levels were measured by enzymatic colorimetric method using an assay kit "Triglycerides" (Human GmbH, Germany). The atherogenic index (AI) was calculated by the standard A. M. Klimov formula. The Friedewald formula was used to define plasma levels of very low-density lipoprotein (VLDL) and low-density lipoprotein (LDL). Fasting blood glucose level was detected by glucoseoxidase method with commercial test system "Human Glucose" (LLC NPP "Filisit-Diagnostics", Ukraine). Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height squared (kg/m^2).

All patients underwent coronary angiography. Coronary artery stenting was not performed for patients who refused to receive the procedure or a lesion localization in the coronary artery trunk. Doppler echocardiographic examination was implemented according to the generally accepted methodology on a Radmir ULTIMA Pro30 ultrasound scanner. End-diastolic size (EDS), end-systolic size (ESS), end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV) of the left ventricle (LV), stroke volume (SV), LV ejection

fraction (EF), interventricular septum thickness (IVST), aorta diameter, left atrium (LA) size, and LV posterior wall thickness (LVPWT) in diastole were estimated. LV myocardial mass (LVMM), LVMM index (LVMMI = $\text{LVMM}/\text{body surface area (m}^2\text{)}$) were calculated. Relative wall thickness (RVT) of the LV was calculated based on the formula: $\text{LVRVT} = (\text{LVPWT} + \text{IVST})/\text{LV EDS}$). Analysis and processing of the findings after patient examinations were carried out using the computer program IBM SPSS software, version 27.0. (IBM Inc., USA, 2020) using non-parametric methods for evaluating the obtained results. The difference was considered significant at a value of $p < 0.05$.

Results and discussion. Tables 1 and 2 present the dynamic indicators of carbohydrate, lipid, energy and adipokine metabolism, structural and functional parameters of the LV in patients with AMI and 2 type DM before treatment and 14 days after myocardial revascularization. There were no significant differences in anthropometric and cardiohemodynamic parameters, values of the lipid profile, except for systolic blood pressure (SBP), LA, LVMMI, glucose, insulin, AI, irisin, FABP4 before the treatment and after medicamentous therapy ($p > 0.05$). The same dynamics of indicators, except SBP, diastolic blood pressure (DBP), pulse, heart rate (HR), body mass index (BMI), weight, ESS, parameters of carbohydrate, energy, lipid and adipokine metabolism were identified before and after PCI ($p > 0.05$).

Before the treatment, patients with AMI and type 2 DM had significantly higher values of such indicators as ESS by 5.56%, LA by 10.53%, LVMMI by 6.87% and lower values of indicators such as SBP by 11.76%, AI by 5.80%, glucose by 25.71%, insulin by 39.92%, irisin by 15.34%, FABP4 by 19.76% compared to the values of these indicators 14 days after medicamentous therapy ($p < 0.05$).

Patients with AMI and type 2 DM had significantly higher values of indicators such as adropin by 46.10%, irisin by 20.11%, CTRP3 by 28.78% and lower values of indicators such as SBP by 17.65%, DBP by 12.38%, HR by 13.73%, pulse by 10.87%, BMI by 5.57%, weight by 9.52%, glucose by 26.67%, insulin by 40.75%, TC by 10.04%, VLDL by 24.75%, LDL by 8.52%, TG by 27.06%, AI by 10.55%, FABP4 by 37.04% before treatment as compared to the values of these indicators 14 days after PCI ($p < 0.05$).

Serum adropin levels in patients with CHD were lower than those in healthy subjects, indicating that decreased adropin concentrations may play an essential role in the development of CHD [12]. Serum irisin concentrations were decreased in patients with AMI, and also correlated with the severity of stable CHD [13]. Recall that circulating FABP4 levels have been recognized an independent prognostic predictor of serious cardiovascular events in CHD patients after coronary interventions. In addition, circulating FABP4 levels have been featured among predictors of cardiovascular events in patients after coronary interventions [14]. Meanwhile it is known that CTRP3 activates the anti-inflammatory and anti-atherosclerotic mechanisms of CHD, suppressing endothelial inflammation and reducing plaque formation by inhibiting both the secretion of inflammatory cytokines and the expression of adhesion molecules [15].

Table 1

Dynamics of anthropometric and cardiohemodynamic indicators during the hospital period after the use of medicamentous therapy and PCI in patients with AMI and type 2 DM (Me, Q1; Q3)

Parameter, units of measurement	Before treatment (n=74)	After treatment		Significance (p)
		Patients without PCI (n=22)	Patients after PCI (n=52)	
		1	2	
SBP, mm Hg	170.0 (140.0; 180.0)	150.0 (130.0; 162.5)	140.0 (120.0; 150.0)	p ₁₋₂ <0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
DBP, mm Hg	105.0 (85.0; 110.0)	98.0 (81.5; 104.2)	92.0 (78.0; 98.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
HR, bpm	102.0 (87.25; 107.0)	96.0 (73.0; 101.0)	88.0 (78.0; 92.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ <0.05
Pulse, bpm	92.0 (77.25; 98.0)	86.0 (68.0; 94.5)	82.0 (76.0; 86.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
Weight, kg	105.0 (85.75; 110.0)	103.0 (84.24; 109.0)	95.0 (86.25; 101.5)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
BMI, kg/m ²	34.1 (28.0; 35.1)	33.0 (26.5; 35.3)	32.20 (28.33; 34.1)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
Waist circumference, cm	106.0 (86.75; 115.75)	102.0 (85.0; 118.75)	101.0 (87.0; 105.75)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
Thigh circumference, cm	110.0 (102.0; 112.0)	111.0 (102.0; 119.0)	108.0 (102.0; 112.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
EDS, cm	5.10 (4.7; 5.5)	5.2 (4.63; 5.6)	5.1 (4.9; 5.5)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ >0.05
EDS, cm	3.6 (3.3; 4.23)	3.8 (3.5; 4.08)	3.65 (3.2; 4.23)	p ₁₋₂ <0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ <0.05
EDV, ml	128.0 (102.0; 153.25)	128.5 (98.5; 153.25)	127.0 (113.0; 152.25)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
ESV, ml	63.5 (47.0; 83.5)	60.0 (48.75; 80.0)	66.0 (54.25; 76.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
SV, ml	66.0 (50.75; 76.5)	65.5 (51.25; 75.5)	65.0 (51.25; 82.75)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
LV EF, %	50.0 (45.0; 55.25)	49.0 (42.0; 57.25)	53.0 (46.25; 58.0)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
IVST, cm	1.3 (1.16; 1.4)	1.2 (1.1; 1.3)	1.2 (1.1; 1.3)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
LVPWT, cm	1.2 (1.1; 1.3)	1.2 (1.1; 1.33)	1.2 (1.1; 1.3)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
LA, cm	3.8 (3.4; 4.2)	4.2 (3.45; 4.33)	3.8 (3.4; 4.28)	p ₁₋₂ <0.05 p ₁₋₃ <0.05 p ₂₋₃ <0.05
Aorta diameter, cm	3.2 (3.0; 3.5)	3.2 (2.98; 3.5)	3.2 (3.03; 3.5)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
LVMM, g	302.3 (250.2; 382.18)	305.25 (248.4; 351.63)	293.65 (212.5; 392.13)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05
LVMMI, g/m ²	147.1 (116.15; 182.7)	157.2 (111.9; 190.52)	148.5 (128.18; 176.73)	p ₁₋₂ <0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ <0.05
LVRVT	0.48 (0.44; 0.57)	0.48 (0.39; 0.52)	0.44 (0.41; 0.5)	p ₁₋₂ >0.05 p ₁₋₃ >0.05 p ₂₋₃ >0.05

Table 2

Dynamics of the studied indicators during the hospital period after medicamentous therapy and PCI in patients with AMI and type 2 DM (Me, Q1; Q3)

Parameter, units of measurement	Before treatment (n=74)	After treatment		Significance (p)
		Patients without PCI (n=22)	Patients after PCI (n=52)	
	1	2	3	
Glucose, mmol/L	10.50 (7.10; 13.95)	7.80 (6.65; 10.00)	7.70 (6.24; 8.90)	$p_{1-2}<0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
Insulin, μ U/mL	31.24 (23.43; 39.66)	18.77 (15.46; 22.63)	18.51 (14.94; 25.04)	$p_{1-2}<0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
Adropin, pg/mL	14.12 (9.44; 16.94)	15.06 (11.20; 17.53)	20.63 (18.87; 21.45)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}<0.05$
Irisin, ng/mL	1.89 (1.49; 2.21)	1.60 (1.44; 1.97)	2.27 (2.04; 2.57)	$p_{1-2}<0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}<0.05$
FABP4, ng/mL	10.07 (9.13; 11.92)	8.08 (6.85; 9.41)	6.34 (5.46; 6.96)	$p_{1-2}<0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}<0.05$
CTRP3, ng/mL	218.32 (191.95; 268.68)	215.86 (204.29; 228.49)	281.15 (258.66; 292.70)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}<0.05$
TC, mmol/L	5.08 (4.21; 6.12)	5.02 (4.12; 5.84)	4.57 (4.01; 5.63)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
VLDL, mmol/L	1.01 (0.74; 1.27)	0.89 (0.40; 1.22)	0.76 (0.40; 1.22)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
LDL, mmol/L	3.05 (2.59; 3.87)	2.64 (2.02; 3.24)	2.79 (2.06; 3.52)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
TG, mmol/L	2.18 (1.57; 2.84)	1.88 (1.22; 3.06)	1.59 (1.13; 2.03)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$
HDL, mmol/L	1.13 (0.97; 1.31)	1.07 (0.72; 1.19)	1.18 (1.02; 1.44)	$p_{1-2}>0.05$ $p_{1-3}>0.05$ $p_{2-3}<0.05$
AI	3.79 (2.69; 4.70)	3.57 (2.49; 4.18)	3.39 (2.59; 3.94)	$p_{1-2}<0.05$ $p_{1-3}<0.05$ $p_{2-3}>0.05$

Comparing the studied indicators between subgroups after medicamentous treatment and PCI, a significant decrease in HR by 8.33%, ESS by 4.11%, LA by 9.52%, LVMMI by 5.53%, FABP4 by 21.53% and an increase in the levels of adropin by 36.99%, irisin by 41.88%, CTRP3 by 30.25%, HDL by 10.28% were identified ($p<0.05$).

Conclusions. Medicamentous therapy and PCI have resulted in the decreased values of SBP and AI as well as improved carbohydrate, energy and adipokine metabolism. When compared PCI advantages due to the absence of a

tendency to the left heart dilatation over the medicamentous therapy, improvements of energy and adipokine metabolism have been observed amid increased levels of adropin, irisin and CTRP3 and decreased levels of FABP4 in patients with AMI and type 2 DM. It should be noted that there has been a significant improvement in the state of energy and adipokine profiles under the conditions of performing PCI.

Greater insight into potential mechanisms of the AMI development and course with underlying type 2 DM may suggest a modern therapeutic strategy for the treatment of AMI.

Conflict of interest. The author declares that there is no conflict of interest in conducting scientific study and preparing this article.

Funding. The author guarantees that she did not receive any form of funding or sponsorship that could affect the results of the work.

Personal contribution of the author:

Koteliukh M. Yu. – all stages of writing the article were carried out by the author.

REFERENCES

1. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022; 327(7): 662-675. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>
2. Moscarella E, Brugaletta S, Sabaté M. Latest STEMI treatment: a focus on current and upcoming devices. *Expert Review of Medical Devices*. 2018; 15(11): 807-817. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1538778>
3. Karayiannides S, Norhammar A, Frøbert O, James SK, Lagerqvist B, Lundman P. Prognosis in patients with diabetes mellitus and STEMI undergoing primary PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 72(12): 1427-1428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.061>
4. Chacko LP, Howard J, Rajkumar C, Nowbar AN, Kane C, Mahdi D, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on death and myocardial infarction stratified by stable and unstable coronary artery disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020; 13(2). DOI: <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.119.006363>
5. Levytska LV. Medical and social aspects of restorative treatment of myocardial infarction patients with comorbid diabetes. *Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine*. 2018; 4(78): 75-81. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10034>
6. Afanasiev SA, Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Andriyanova AV, Kondratieva DS, Popov SV. The impact of type 2 diabetes mellitus on long-term prognosis in patients of different ages with myocardial infarction. *Journal of Diabetes Research*. 2018; 2018: 1780683. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/1780683>
7. Marenzi G, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, De Metrio M, Rondinelli M, et al. Reduced cardiorenal function accounts for most of the in-hospital morbidity and mortality risk among patients with type 2 diabetes undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2019; 42: 1305-1311. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc19-0047>
8. Luan Yi, Li Wei, Wu Li-Rong, Liu Xing-De, Li Ping, Liang Jin-Feng, et al. Clinical features and prognosis of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction comorbid with diabetes mellitus. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*. 2018; 4: 87-92.
9. Azaza N, Baslaib FO, Al Rishani A, Ahmed M, Al-Zainal J, Aboalela M, et al. Predictors of the development of major adverse cardiac events following percutaneous coronary intervention. *Dubai Medical Journal*. 2022; 5: 117-121. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522481>
10. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, 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>
11. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*. 2020; 41(2): 255-323. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
12. Zheng J, Liu M, Chen L, Yin F, Zhu X, Gou J, et al. Association between serum adropin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2019; 9(1): 1-7. DOI: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.07.09>
13. Patrycja P, Fabian-Danielewska A, Korabiusz K, Stecko M, Wawryków A, Witkiewicz W, et al. The role of iris in ischemic heart disease. *Journal of education, health and sport*. 2019; 9(7): 30-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3265182>
14. Tsai HY, Wu YW, Tseng WK, Leu HB, Yin WH, Lin TH, et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021; 120 (1 Pt 3): 728-736. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.007>
15. 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>

Коцюбійчук Зоряна Ярославівна,
асистент кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб,
Буковинський державний медичний університет
kotsiubiichuk.zoriana@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>
м. Чернівці, Україна

Особливості корекції маркерів цитолізу гепатоцитів та ступеню стеатозу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок

Актуальність проблеми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту, цукрового діабету типу 2 та діабетичної хвороби нирок полягає в швидкому прогресуванні усіх коморбідних захворювань, декомпенсації процесів вуглеводного обміну, розвитку печінково-клітинної та ниркової недостатності. Зазначені коморбідні захворювання мають низку механізмів взаємообтяження, усунення яких сприятиме досягненню клінічної ремісії захворювань, компенсації функціонального потенціалу печінки та нирок.

Метою дослідження було з'ясувати ймовірний вплив комплексу засобів метформіну, розувастатину та біциклолу на маркери цитолізу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок, ступінь стеатозу гепатоцитів та стадію фіброзу печінки, які є маркерами прогресування неалкогольного стеатогепатиту.

Матеріали та методи. Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 2 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (Ессенціале форте Н 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного неалкогольного стеатогепатиту, з приводу цукрового діабету типу 2 та гіперліпемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева 5 мг 1 раз у день) упродовж 90 днів. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії замість есенціальних фосфоліпідів додатково отримували препарат Біциклол по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,52) років. Групу порівняння для презентації референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб відповідного віку.

Результати досліджень та їх обговорення. Аналіз показників активності цитолітичного синдрому вказує на те, що підвищена до лікування активність АЛТ (у 3,6 рази, $p<0,05$) – після лікування знизилась у хворих 1 та 2 груп: відповідно у 2,2 та 3,7 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$).

Водночас, підвищений до лікування показник стеатозу гепатоцитів, що перевищував референтні значення у 4,0 рази ($p<0,05$) – під впливом лікування також вірогідно знизився у хворих 1 та 2 груп спостереження – відповідно у 1,2 та 1,8 рази ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Таким чином, і традиційне лікування есенціальними фосфоліпідами, і препарат Біциклол активно впливають і упродовж 90 лікування сприяють зниженню основних компонентів патологічного процесу в печінці при неалкогольному стеатогепатиті – цитолізу та жирової дистрофії гепатоцитів, однак Біциклол у складі комплексної гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії впливає інтенсивніше. Треба також вказати на той факт, що вплив традиційної терапії та активність фіброзування печінки, за даними попередніх досліджень, був вірогідно нижчий від запропонованої терапії Біциклолом. Так, істотно підвищений до лікування показник ФіброТесту (у 3,2 рази, $p<0,05$) у хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним цукровим діабетом та діабетичною хворобою нирок у динаміці лікування у хворих 1 групи знизився на 10,7% ($p<0,05$), а у хворих 2 групи – на 40,0% ($p<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Отримані дані свідчать про сприятливий протизапальний ефект Біциклолу, який спрямований на гальмування та попередження фіброзування печінки.

Висновки з дослідження. Комплексна терапія метформіном, розувастатином у комбінації з біциклолом у осіб із коморбідними неалкогольним стеатогепатитом, цукровим діабетом типу 2 та діабетичною хворобою нирок упродовж 3 місяців сприяла усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібротесту ($p<0,05$), вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2, діабетична хвороба нирок, стеатоз печінки, фіброз печінки, біциклол.

Kotsiubiichuk Zoriana Yaroslavivna, Assistant of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Disease of the Bukovinian State Medical University, kotsiubiichuk.zoriana@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1616-9834>, Chernivtsi, Ukraine

Features of correction of markers of hepatocyte cytolysis and the degree of hepatocyte steatosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes with diabetic kidney disease

The relevance of the problem of the comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes and diabetic kidney disease lies in the rapid progression of all comorbid diseases, decompensation of carbohydrate metabolism processes, and the development of hepatocellular and renal failure. The specified comorbid diseases have a number of mutually burdening mechanisms, the elimination of which will contribute to achieving clinical remission of diseases, compensation of the functional potential of the liver and kidneys.

The aim of the study was to find out the probable effect of the complex of metformin, rosuvastatin and bicyclol on the markers of hepatocyte cytolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes with diabetic kidney disease, the degree of hepatocyte steatosis and the stage of liver fibrosis, which are markers of the progression of non-alcoholic steatohepatitis.

Materials and methods. Depending on the prescribed treatment, the examined patients were randomly divided into 2 groups: (1 group – control: 28 people) received a hypocaloric diet taking into account the restrictions of diet No. 9, essential phospholipids (Essentiale forte H 300 mg 2 capsules 3 times a day) for 90 days in order to treat active non-alcoholic steatohepatitis, for type 2 diabetes and hyperlipidemia metformin hydrochloride (Metformin-Teva 1000 mg per day, rosuvastatin (Rosuvastatin-Teva 5 mg once a day) was prescribed for 90 days. Group 2 consisted of patients (32 people), who, in addition to similar dietary recommendations, hypoglycemic and hypolipidemic therapy, instead of essential phospholipids, additionally received the drug Bicyclol 25 mg 3 times a day for 90 days. The average age of the patients was (53,8±3,52) years. Group comparison for the presentation of reference values of homeostasis indicators was made by 30 healthy persons of the appropriate age.

Research results and their discussion. The analysis of indicators of cytolytic syndrome activity indicates that the activity of ALT increased before treatment (by 3,6 times, $p < 0,05$) – after treatment it decreased in patients of groups 1 and 2: by 2,2 and 3,7 times, respectively ($p < 0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p < 0,05$).

At the same time, the increased indicator of steatosis of hepatocytes before treatment, which exceeded the reference values by 4,0 times ($p < 0,05$) – under the influence of treatment also probably decreased in patients of 1 and 2 observation groups – by 1.2 and 1.8 times, respectively ($p < 0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p < 0,05$). Thus, both traditional treatment with essential phospholipids and the drug Bicyclol actively affect and during 90 treatments contribute to the reduction of the main components of the pathological process in the liver in non-alcoholic steatohepatitis – cytolysis and fatty dystrophy of hepatocytes, but Bicyclol as part of complex hypoglycemic and hypolipidemic therapy has a more intense effect. It should also be pointed out that the effect of traditional therapy and the activity of liver fibrosis, according to previous studies, was probably lower than the proposed Bicyclol therapy. Thus, the significantly increased FibroTest indicator before treatment (3,2 times, $p < 0,05$) in patients with non-alcoholic steatohepatitis with comorbid diabetes mellitus and diabetic kidney disease in the dynamics of treatment in patients of group 1 decreased by 10,7% ($p < 0,05$), and in patients of group 2 – by 40,0% ($p < 0,05$) with the presence of a probable intergroup difference ($p < 0,05$). The obtained data indicate a favorable anti-inflammatory effect of Bicyclol, which is aimed at inhibiting and preventing liver fibrosis.

Conclusions from the study. Complex therapy with metformin, rosuvastatin in combination with bicyclol in people with comorbid non-alcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes and diabetic kidney disease for 3 months contributed to the elimination of hepatocyte cytolysis syndrome, a significant decrease in steato-test and fibrotest indicators ($p < 0,05$), probable reducing the intensity of liver tissue fibrosis.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, type 2 diabetes, diabetic kidney disease, liver steatosis, liver fibrosis, bicyclol.

Вступ. Актуальність проблеми коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цукрового діабету типу 2 (ЦД2) та діабетичної хвороби нирок (ДХН) полягає в швидкому прогресуванні усіх коморбідних захворювань, декомпенсації процесів вуглеводного обміну, розвитку печінково-клітинної та ниркової недостатності [1; 2]. Зазначені коморбідні захворювання мають низку механізмів взаємообтяження, усунення яких сприятиме досягненню клінічної ремісії захворювань, компенсації функціонального потенціалу печінки та нирок. Провідними ланками патогенезу НАСГ є стеатоз гепатоцитів та мезенхімальне запалення, кожна самостійно із яких здатна індукувати фіброзування печінкової тканини та прогресування НАСГ до цирозу печінки [1; 3].

Одним із ймовірних патогенетичних механізмів прогресування ЦД та ДХН також є фіброзування підшлункової залози у ділянках островців Лангерганса та паренхіми нирок, як наслідку мікроангіопатій та дисфункції ендотелію [2; 4].

Цим процесам протистоять різномантні протизапальні чинники природного походження – низка протизапальних цитокінів, природних антиоксидантів, викид у кров глюкокортикоїдних гормонів (ГКГ), реперфузія після ішемії тощо, однак усі ці заходи мають компенсаторний вплив, потребують ретельного моніторингу процесів фіброзування і застосування контролюючих протизапальних агентів [3; 5; 6; 7]. Водночас, перелік лікувальних засобів, які володіють доведеною антифіброзною дією досить обмежений [5]. Застосування при дисметаболічному та запальному захворюванні печінки – НАСГ препаратів ГКГ не виправдане і навіть протипоказане, оскільки ГКГ переводять усі види обміну на рейки вуглеводного, стимулюють гіперглікемію та гіперліпідемію, посилюють стеатоз гепатоцитів [5]. При гепатитах вірусного походження (В, С, В+D) була доведена ефективність інтерферону- α 2a та 2b з реалізацією потужної протизапальної та

антифіброзної дії [8]. Однак, при НАСГ ця терапія застосування не знайшла в силу неефективності, клінічної маніфестації низки суттєвих побічних ефектів α -інтерферонів. Є повідомлення про застосування препарату гепатопротекторної, протизапальної дії – гепаризину, який містить гліцеризинову кислоту, і справляє м'яку антифіброзну дію при НАСГ [5; 6].

У доступній літературі існує низка повідомлень про застосування препарату Біциклोल з протизапальною, антифіброзною метою при захворюваннях печінки різного генезу, перш за все, вірусного гепатиту та цирозу печінки [4; 5; 7-9]. Біциклोल синтезований на основі діючої речовини шизандрину, виділеного з лимонника китайського [3; 4]. На підставі результатів багатоцентрових, рандомізованих, сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, проведених із дотриманням принципів доказової медицини, Біциклोल здатний усувати цитолітичний синдром – знижувати у крові підвищену активність амінотрансфераз при вірусних гепатитах В, С, жировій хворобі печінки алкогольної та неалкогольної природи, токсичних гепатитах – при ураженні печінки хлороформом, D-галактозаміном та ацетаминофеном, відновлювати порушення структури печінкової тканини різного ступеня тяжкості [4; 5; 7-9]. Біциклोल пригнічує продукцію активними нейтрофілами, клітинами Купфера та макрофагами фактора некрозу пухлин- α (ФНП α), а також виводить з клітин та нейтралізує вільні радикали кисню та нітрогену [5]. Біциклोल пригнічує оксидативний стрес, відновлює структуру ядра та ДНК, функціональний стан мітохондрій гепатоцитів, попереджує апоптоз та некроз гепатоцитів, сприяє відновленню функціонального стану гепатоцитів, гальмує процеси фіброзування печінкової тканини [4; 5; 7-9]. Проведені також дослідження, які доводять ефективність Біциклолу при алкогольній та неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння [1; 3], токсичному та медикамент-індукованому гепатиті [5; 7; 9], для реабілітації печінки після хіміотерапії та хіміопрофілактики ГКГ посттрансплантаційних реакцій

при трансплантації нирок [4], раку [10]. Водночас, розгорнутих даних про застосування Біциклолу при НАСГ із фіброзом 1-3 стадій на тлі ЦД2 з ДХН у літературі немає, або є повідомлення про дослідження, проведені у експерименті. Зазначені обставини і зумовили проведення досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було з'ясувати ймовірний вплив комплексу засобів метформіну, розувастатину та біциклолу на маркери цитолізу гепатоцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ЦД2 із ДХН, ступінь стеатозу гепатоцитів та стадію фіброзу печінки, які є маркерами прогресування НАСГ.

Методологія та методи дослідження. Проведені дослідження в динаміці лікування у 60 хворих на НАСГ із ЦД типу 2 та ДХН I-IV стадії, серед яких у 48 пацієнтів (80,0 %) було встановлено НАСГ м'якої активності, а у 12 (20,0 %) НАСГ помірної активності. Коморбідним захворюванням у 100 % хворих на НАСГ був ЦД2 середнього ступеня тяжкості, серед яких у 15 осіб (25,0 %) ЦД був у стадії компенсації, у 45 (75,0 %) субкомпенсований. Усі хворі на НАСГ та ЦД2 мали коморбідну ДХН, зокрема, 21 випадок ДХН I-II стадії (35,0 %), 20 осіб із ДХН III стадії (33,3 %), 19 осіб із ДХН IV стадії (31,7 %). У 15 (25,0 %) обстежених осіб було встановлено вторинну артеріальну гіпертензію (АГ) ниркового генезу I-II ступеня, у 11 осіб (18,3 %) було встановлено есенціальну АГ I-II стадії, I-II ступеня. Крім ЦД2 та ДХН із АГ у хворих на НАСГ на момент включення в дослідження не було встановлено іншої хронічної загальносоматичної патології в активній фазі або у стадії декомпенсації (серця, судин, нирок, системи травлення, крові та кровотворення, неврологічних, психіатричних, онкологічних, ендокринних, ревматологічних захворювань, жирової хвороби печінки алкогольної етіології), гострих захворювань, вагітності, лактації.

Залежно від призначеного лікування за випадковою ознакою обстежені хворі були поділені на 2 групи: (1 група – контрольна: 28 осіб) отримували гіпокалорійну дієту з урахуванням обмежень дієти №9, есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ) (Есенціальне форте Н (Санofi-Авенсіс / Наттерман енд Сайї ГмбХ, Німеччина) 300 мг по 2 капс. 3 рази на день) 90 днів з метою лікування активного НАСГ, з приводу ЦД типу 2 та гіперліпідемії призначали метформіну гідрохлорид (Метформін-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Польща) 1000 мг на добу, розувастатин (Розувастатин-Тева, ТОВ Тева Оперейшнз, Польща) (5 мг 1 раз у день) упродовж 90 днів. 2 групу склали пацієнти (32 особи), які, окрім аналогічних дієтичних рекомендацій, гіпоглікемізувальної та гіполіпідемічної терапії замість ЕФЛ додатково отримували препарат Біциклол («Beijing Union Pharmaceutical Factory», Китай) по 25 мг 3 рази в день упродовж 90 днів. Середній вік пацієнтів склав (53,8±3,52) років. Групу порівняння для презентації референтних значень показників гомеостазу склали 30 здорових осіб (30) відповідного віку.

НАСГ діагностували відповідно до рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічних дифузних захворювань печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, із виконанням біохімічного ФіброМакс-Тесту,

який включав «SteatoTest», «ASH» та «NASH-Test» (BioPredictive, Франція) – для визначення ступеня стеатозу печінки та його природи (алкогольної чи неалкогольної), «FibroTest» – для визначення стадії фіброзу печінки, а також на підставі результатів ультрасонографії (УСГ) на УС сканері Ultima RA («Радмир» ДП АТ НДІРВ, Харків, Україна).

Діагностику ЦД типу 2 здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. Діагностику та лікування ДХН здійснювали за рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). Обчислення показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) здійснювали за допомогою калькулятора ШКФ ДУ «Інституту нефрології НАМН України» за середньою величиною трьох обчислених показників: кліренсом креатиніну за формулою Кокрофта-Гаулта, MDRD та СКД ЕРІ. Визначення стадій ДХН здійснювали за класифікацією С.Е. Mogensen (1983).

У динаміці лікування оцінювали клінічні симптоми захворювань, УСГ картину печінки та нирок, маркери пошкодження та функціональні проби печінки, результати «SteatoTest» та «FibroTest», стан білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу печінкової тканини до, на 30 та 90 день лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-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. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз показників активності цитолітичного синдрому вказує на те, що підвищена до лікування активність АлАТ (у 3,6 рази, $p < 0,05$) – після лікування знизилась у хворих 1 та 2 груп: відповідно у 2,2 та 3,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) (табл. 1).

Водночас, підвищений до лікування показник стеатозу гепатоцитів, що перевищував референтні значення у 4,0 рази ($p < 0,05$) – під впливом лікування також вірогідно знизився у хворих 1 та 2 груп спосте-

Показники активності цитолізу гепатоцитів, стеато-тесту та фібро-тесту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет типу 2 із діабетичною хворобою нирок I-IV стадій у динаміці лікування (M±m)

	Показники	Групи обстежених хворих	
		Група 1 (n=28)	Група 2 (n=32)
ПЗО	АлАт, ммоль /лхгод	0,42±0,03	
	Стеато-тест	0,19±0,02	
	Фібро-тест	0,17±0,01	
До лік.	АлАт, ммоль/лхгод	1,52±0,17 *	1,51±0,15 *
	Стеато-тест	0,75±0,02 *	0,76±0,02 *
	Фібро-тест	0,56±0,01 *	0,55±0,01 *
Через 90 днів	АлАт, ммоль/лхгод	0,69±0,05 */**	0,41±0,04 **/#
	Стеато-тест	0,61±0,02 */**	0,42±0,01 **/#
	Фібро-тест	0,50±0,01 */**	0,33±0,01 **/#

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих групи 1 (p<0,05).

реження – відповідно у 1,2 та 1,8 рази (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05) (табл. 1). Таким чином, і традиційне лікування есенціальними фосфоліпідами, і препарат Біциклол активно впливають і упродовж 90 лікування сприяють зниженню основних компонентів патологічного процесу в печінці при НАСГ – цитолізу та жирової дистрофії гепатоцитів, однак Біциклол у складі комплексної гіпоглікемізуючої та гіполіпідемічної терапії впливає інтенсивніше. Треба також вказати на той факт, що вплив традиційної терапії та активність фіброзування печінки, за даними попередніх досліджень, був вірогідно нижчий від запропонованої терапії Біциклолом. Так, істотно підвищений до лікування показник ФіброТесту (у 3,2 рази, p<0,05) у хворих на НАСГ із коморбідним ЦД та ДХН у динаміці лікування у хворих 1 групи знизився на 10,7% (p<0,05), а у хворих 2 групи – на 40,0% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05). Отримані дані свідчать про сприятливий протизапальний ефект Біциклолу, який спрямований на гальмування та попередження фіброзування печінки.

Висновки з дослідження. Комплексна терапія метформіном, розувастатином у комбінації з біциклолом у осіб із коморбідними НАСГ, ЦД2 та ДХН упродовж 3 місяців сприяла усуненню синдрому цитолізу гепатоцитів, істотному зниженню показників стеато-тесту та фібро-тесту (p<0,05), вірогідному зниженню інтенсивності фіброзування печінкової тканини.

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:

Коцюбійчук З.Я. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYE, Hrynyuk OYE. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky ta komorbidni stany: osoblyvosti patohenezu, kliniky, diahnostryky, likuvannya. Chernivtsi, 2017. 188 s. [In Ukrainian].
- Khukhlina OS, Antoniv AA. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky ta khronichna khvoroba nyrok: patohenez vzayemoobtyazhennya, osoblyvosti kliniky, diahnostryky, prohnouzuvannya perebihu. Chernivtsi, 2019. 192 s. [In Ukrainian].
- Pirogova IYU, Yakovleva SV, Neuymina TV i dr. Effektivnost' i bezopasnost' Bitsyklola pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: rezul'taty kogortnogo issledovaniya. Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatol, koloproktologii. 2018;28(4):66-75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75> [In Russian].
- Shang W, Feng Y, Li J et al. Effect of bicyclol tablets on drug induced liver injuries after kidney transplantation. Open Medicine. 2017;12(1):62–69. doi: 10.1515/med-2017-0012
- Radchenko O.M., Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.YE., Hrynyuk O.YE., Kotsiubiichuk Z.YA., Antofiyuchuk T.M. Za red. prof. Radchenko O.M., Khukhlinoi O.S. Hepatoprotektory: Monohrafiya. Chernivtsi, 2021. 388 s. [In Ukrainian].
- Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OYE. Vplyv hlitsyryzynu v kombinatsiyi z hlitsynom i metioninom na stan komponentiv pozaklitynnoho matryksu ta intensyvniat' fibrozuvannya pechinky u khvorykh na nealkohol'nyy steatohepatyt za komorbidnosti z khronichnoyu khvoroboyu nyrok. Suchasna hastroenterolohiya. 2017. № 5 (97). S. 29–35. [In Ukrainian]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_5_7.
- Mayevskaya MV, Lunkov VD, Geyvandova NI et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. Meditsinskiy sovet – Medical Council. 2020; (15): 42-53. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
- Zhang Y, Xie Y, Zhang Y et al. Hepatitis B patients exhibiting mild alanine aminotransferase elevation: A comparative analysis of treatment with and without Bicyclol tablets. Biomed Rep. 2016; 5(5):595–600. doi: 10.3892/br.2016.765.
- Naqiong W, Liansheng W, Zhanying H et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090
- Wang Y, Nie H, Zhao X. et al. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. doi: 10.1186/s12885-016-2767-2.

Лях Олеся Іванівна,
 асистент кафедри внутрішніх хвороб
 медичного факультету № 2
 ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
 olesya.lyakh@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-1539-5407>
 м. Ужгород, Україна

Патогенетичні механізми хронічного обструктивного захворювання легень у коморбідності з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Вступ. Питання коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою як взаємозумовлених патологічних станів привертає дедалі більшу увагу.

Мета роботи: вивчення патогенетичних механізмів поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали і методи: Нами сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ, 2 група (n=42) – пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відленні з приводу загострення захворювання та 3 група (n=36) – хворі на ГЕРХ, які лікувалися амбулаторно. Усім хворим проведено загальноклінічні дослідження та визначення ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN γ , ІFN γ /ІЛ-4, TNF-альфа та рівнів пепсиногенів і білірубину в слині.

Результати досліджень: У пацієнтів з супутньою ГЕРХ виявлено значне підвищення гострофазових показників в сироватці крові. Підвищення активності цитокіну ІЛ-6 та ІFN γ свідчить, про активізацію клітинної ланки імунітету, з нерегульованою імунною відповіддю, що підтримує хронічне запалення в бронхах навіть у період ремісії. Виявлення кореляційних зв'язків між концентрацією загального білірубину в слині зі зниженням показників функції зовнішнього дихання, а саме ФЖЄЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки дозволяє розглядати білірубін як один з можливих маркерів рефлюксу і респіраторного запалення в бронхах, аж до розвитку обструкції. Позитивна кореляція пепсиногена-1 в слині з алергічним анамнезом, а пепсиногену-2 з кашлем, задишкою і тютюнопалінням, і негативна кореляція пепсиногена-1 зі значенням ОФВ1 /ФЖЄЛ, дозволяє вважати пепсиноген-1 і пепсиноген-2 маркерами некіслого рефлюксу і респіраторного запалення.

Висновки: Визначення вмісту пепсиногенів 1 і 2 та білірубину в слині є неінвазивними методами виявлення дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу у пацієнтів з наявною ГЕРХ

Ключові слова: пепсиноген-1, білірубін, хронічне обструктивне захворювання легень, кислотний рефлюкс.

Liakh Olesia Ivanivna, Assistant of the Department of Internal Medicine, faculty of Medicine No.2, Uzhgorod National University, olesya.lyakh@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1539-5407>, Uzhhorod, Ukraine

Pathogenetic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease in comorbidity with gastroesophageal reflux disease

The issue of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease with gastroesophageal reflux disease as mutually determined pathological conditions is attracting more and more attention.

The aim of the research: to study the pathogenetic mechanisms of the combined course of chronic obstructive pulmonary disease with gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods: We formed 3 groups of patients: 1 group (n=60) – patients with COPD in combination with GERD, 2 group (n=42) – patients with COPD without signs of GERD, who were treated in the pulmonology department for exacerbation of the disease and group 3 (n=36) – patients with GERD who were treated on an outpatient basis. All patients underwent general clinical examinations and determination of IL-4, IL-6, IFN γ , IFN γ /IL-4, TNF-alpha, pepsinogen and bilirubin levels in saliva

Results and Discussion. In patients with concomitant GERD, a significant increase in acute phase indicators in blood serum was found. An increase in the activity of IL-6 and IFN γ cytokines indicates the activation of the cellular link of immunity, with an unregulated immune response that supports chronic inflammation in the bronchi even during remission. The detection of correlations between the concentration of total bilirubin in saliva with a decrease in external respiratory function indicators, namely FJEL, FEV-1, as well as with the presence of shortness of breath allows considering bilirubin as one of the possible markers of reflux and respiratory inflammation in the bronchi, up to the development of obstruction. The positive correlation of pepsinogen-1 in saliva with an allergic history, and pepsinogen-2 with cough, shortness of breath, and smoking, and the negative correlation of pepsinogen-1 with the value of FEV1/FJEL, allows us to consider pepsinogen-1 and pepsinogen-2 as markers of non-acid reflux and respiratory inflammation.

Conclusions: Determination of the content of pepsinogens 1 and 2 and bilirubin in saliva are non-invasive methods of detecting duodeno-gastroesophageal and laryngo-pharyngeal reflux in patients with existing GERD

Key words: pepsinogen-1, bilirubin, chronic obstructive pulmonary disease, acid reflux.

У загальній структурі захворюваності значний відсоток від усіх хвороб складають хвороби органів дихання. За загальними даними їх питома вага складає близько 60% [1]. Це зумовлено збільшенням кількості неспецифічних захворювань легень, і особливо

звертає на себе увагу зростання кількості хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Згідно даних ВООЗ ХОЗЛ відноситься до захворювань з високим рівнем соціального тягаря [2]. Прогресування ХОЗЛ супроводжується розвитком патологічних

процесів в різних органах, в тому числі, травної системи. Наявність супутньої патології у хворих на ХОЗЛ підвищує ризик загострень, госпіталізацій та інвалідизації, зменшує їх активність, погіршує якість життя та виживаність, і тому має важливе прогностичне значення [3]. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань у загальній популяції. Поширеність ГЕРХ у популяції визначається в межах 7–20%, в країнах Заходу – коливається в середньому між 10% та 25%. Питання коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) як взаємозумовлених патологічних станів привертає дедалі більшу увагу. За різними даними, ці захворювання поєднуються у 25 — 60 % випадків [4,5]. Присутність ГЕРХ при ХОЗЛ є обтяжуючим фактором в перебігу останнього. Згідно даних численних досліджень, наявність ГЕРХ пов'язана з погіршенням якості життя у даної когорти пацієнтів, посиленням симптоматики, погіршенням функції зовнішнього дихання, що призводить до частіших загострень ХОЗЛ [6,7,8,9].

Виникнення ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ може бути як первинно-незалежних захворювань (через поєднані ураження слизових оболонок дихальної і травної системи, що пов'язано з однонаправленими метаболічними і алергічними змінами та порушеннями регуляції нервової, імунної та ендокринної систем) і як первинно-залежних патологічних процесів (коли обструкція легень при появі ГЕРХ може посилюватися внаслідок мікроаспірації шлункового вмісту в трахею і бронхи, а також в процесі стимуляції рецепторів *n.vagus* дистальної частини стравоходу; з іншого боку, сама патологія легеневої системи, провокуючи кашель, призводить до зміни внутрішньогрудного тиску і, отже, до зниження тону нижнього сфінктеру стравоходу, що є одним з патогенетичних чинників формування ГЕРХ [10,11].

Мікроаспірація вмісту шлунку і соляна кислота є лише одним з багатьох факторів, які можуть викликати респіраторні пошкодження. Іншими пошкоджуючими факторами можуть бути пепсиноген, пепсин, панкреатичні ферменти і жовчні кислоти / солі [12]. При цьому, аспірація дуоденогастрального вмісту може супроводжуватися не тільки кашлем, а й гострим респіраторним дистрес-синдромом. У зв'язку з цим необхідно відзначити, що верхні відділи травної системи (глотка) і респіраторного тракту (гортань і бронхи) більш чутливі до дії рефлюксу, ніж слизова оболонка стравоходу [13]. Ларинго-фарингеальний рефлюкс, який є результатом впливу різних компонентів шлункового і дуоденального рефлюксу на слизову оболонку глотки, гортані і респіраторного тракту, вважається одним з найбільш ймовірних передбачуваних механізмів позастравохідних ускладнень ГЕРХ. Це можна пояснити тим, що глотка і гортань надзвичайно чутливі до слабокислотних рефлюксів, особливо при наявності пепсину. Не викликає сумнівів той факт, що пепсин буде чинити більший шкідливий дію на респіраторний епітелій при кислому рефлюксі. Однак, асоціація пепсину із запаленням ларингеального епітелію при некислотних формах ГЕРХ спостерігалася навіть у пацієнтів, що

приймали високі дози ІПП. Раніше передбачалося, що пепсин викликає ушкодження тільки через протеолітичну активність. Однак подальші дослідження показали, що пепсин захоплюється ларингеальними епітеліальними клітинами шляхом ендцитозу. Це показує новий механізм пошкодження клітини, який передбачає розробку нових методів лікування рефлюксної хвороби, тобто застосування антагоністів рецепторів і/або інгібіторів пепсину [14]

Вищевказані дані, надають очевидні докази ролі ГЕРХ у виникненні хронічної обструктивної хвороби легень, проте до цих пір залишається багато спірних і невирішених питань. Продовжують активно обговорюватися механізми розвитку і патогенезу цих двох захворювань, методи діагностики, раціональні схеми лікарської терапії.

Необхідність поглибленого вивчення патогенетичних механізмів паралельного розвитку ХОЗЛ і ГЕРХ захворювань (з визначенням активності цитокінової системи) визначає наукову і практичну актуальність даного дослідження.

Мета роботи: вивчення патогенетичних механізмів поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Матеріали і методи: Під спостереженням знаходилося 138 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні в пульмонологічному стаціонарі через загострення ХОЗЛ та амбулаторному лікуванні у лікаря-гастроентеролога.

Дослідження проведені за згодою хворих, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією, а учасники його були ознайомлені і підписували погоджувальний лист при поступленні в стаціонар, структура якого відповідає офіційно прийнятій.

Критерії включення: хворі із загостренням ХОЗЛ стадія 2 (GOLD II), вік > 40 років, об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) складало <60 % від належного і відношення об'єму форсованого видиху за 1 секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ1/ФЖЄЛ) <70 %, приріст ОФВ1 після інгаляції β₂-агоністом короткої дії менше 12 % в порівнянні з вихідним значенням.

Критеріями виключення з дослідження були хворі на злоякісні новоутворення, системні захворювання сполучної тканини, блокади серця, вроджені вади розвитку та серцева недостатність вище II-го функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів.

У свою чергу, діагноз ХОЗЛ підтверджений згідно з наказу МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" та положеннями, сформульованими в документі GOLD [2017] [23, 24]. Діагноз гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) виставлявся при наявності відповідних скарг та ФЕГДС та рН-метрії у хворого (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року).

Нами було сформовано 3 групи пацієнтів: 1 група (n=60) – пацієнти з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ, 2 група

(n=42) – пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ, які знаходилися на лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання та 3 група (n=36) – хворі на ГЕРХ, які лікувалися амбулаторно. Хворі були однорідні за віком, стадією захворювання і тривалістю хвороби. Середній вік обстежуваних склав $55 \pm 1,64$. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю переважали чоловіки – 78,3% (108 із 138).

Усім хворим проведено загальноклінічні та лабораторно-інструментальні методи дослідження: ЗАК, гострофазових показників, ЕКГ, ЕхоКС, спірометрію, пульсоксиметрію, загальний аналіз харкотиння (ЗАХ). Також у пацієнтів проводилося додаткове визначення ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN γ , ІFN γ / ІЛ-4, ТНФ-альфа та рівнів пепсиногенів і білірубину в слині.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою Jamovi, версія 2.0.0, використовуючи парний t-критерій Стьюдента, χ^2 -тест Пірсона та точний критерій Фішера, залежно від типу вихідних даних. Середні значення числових даних були представлені як $M \pm SD$. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Вілкі. Критичним рівнем надійності вважали $\alpha = 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення: Проведено оцінку клінічної характеристики пацієнтів з поєднаною патологією (ХОЗЛ з ГЕРХ), яких було відібрано у кількості 60 хворих (48 чоловіків і 12 жінок). У віковому діапазоні обстежено пацієнтів від 44 до 59 років, середній вік дорівнював $55 \pm 1,64$ роки (у жінок – $57 \pm 0,9$ роки, а чоловіків – $54 \pm 1,2$ роки).

Провідним симптомами захворювання були респіраторні симптоми, а саме задишка у 59 із 60 пацієнтів (98,3%) і кашель у 57 із 60 пацієнтів (95,0%). Задишка виникала під час фізичних навантажень у 49 із 60 (81,7%) пацієнтів, а в спокої у 11 із 60 (18,3%) відповідно, при $p < 0,05$. Найчастішим видом кашлю був малопродуктивний – у 30 із 60 (51,7%) хворих, який посилювався при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне та при прийомі їжі, інтенсивність була однаковою протягом доби. Наявність мокротиння виявлено у 43 із 60 (71,7%) хворих. При макроскопічному обстеженні мокроти харкотиння було

слизове, в'язкої консистенції, білого кольору у 17 із 60 (28,3%) хворих, що викликало труднощі при відкашлюванні. Відчуття скутості в грудній клітці з неможливістю повноцінно здійснити видих знайдено у 40 із 60 (66,6%) хворих. Також пацієнтів турбували скарги на утруднення дихання, особливо вночі з посиленням задишки у 38 із 60 (63,3%) пацієнтів, слабкість і зниження толерантності до фізичних навантажень, що обмежували працездатність у 52 із 60 (86,6%) хворих. Біль в грудній клітці, який посилювався після кашлю мали 18 із 60 (30%) хворих.

У хворих з ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ серед гастроентерологічних симптомів переважали печія у 30 із 60 (50%) і/або відрижка кислим у 33 із 60 (55,5%), ком у горлі у 31 із 60 (51,6%) випадків пацієнтів при $p < 0,01$, а також дисфагія у 28 із 60 (46,6%) випадків пацієнтів при $p < 0,05$. Позастраховідні прояви ГЕРХ виявлено у 26 із 60 (43,3%) пацієнтів з ХОЗЛ, що проявляється – першінням у горлі у 7 із 60 (11,6%), охриплістю голосу у 4 із 60 (6,6%), малопродуктивним кашлем, який посилюється вночі у 14 із 60 (23,3%), загрудинними болями по ходу стравоходу та перебоями в роботі серця у 2 із 60 (3,3%).

Позитивний сімейний алергологічний анамнез був виявлений у 19 із 60 (31,7%), серед жінок – у 4 із 60 (6,7%), серед чоловіків – у 15 із 60 (25,0%).

До тютюнопаління були схильні 51 із 60 (85,0%) пацієнтів, з них у 45 із 60 (75,0%) чоловіків і у 3 із 60 (5,0%) жінок. Стаж куріння за індексом курця склав $22 \pm 2,48$ роки; у чоловіків 22 ± 4 і у жінок $21 \pm 5,3$ роки відповідно.

У більшості хворих з поєднаною патологією спостерігалось перевищення верхньої межі норми ІМТ у 42 із 60 (70,0%).

У таблиці 1 подано порівняльну характеристику пацієнтів з ХОЗЛ і ГЕРХ та пацієнтів з ізольованою ХОЗЛ.

При порівнянні груп за статтю, віком і стажом куріння не виявлено статистично значущих відмінностей у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ГЕРХ ($p > 0,05$). У пацієнтів з симптомами ГЕРХ в порівнянні з пацієнтами без ГЕРХ спостерігалася більш висока

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Ознака	1 група (n=60) ХОЗЛ + ГЕРХ		2 група (n=42) ХОЗЛ	
	ч	Ж	ч	Ж
Стать чоловіки/жінки (абс. / %)	48/80,0	12/20,0	32/76,2	10/27,8
Вік (роки)	$54 \pm 1,2$	$57 \pm 0,9$	$53 \pm 2,1$	$56 \pm 1,6$
Курці (абс. / %)	45/75,0	3/5,0	30/71,4	4/9,5
Стаж куріння (індекс курця) (роки)	$22 \pm 4,7$	$21 \pm 5,3$	$23 \pm 6,6$	$24 \pm 3,4$
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст(м) ² 18,5-24,9 (абс. / %)	10/16,7	1/1,7	16/38,1	4/9,5
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст (м) ² 25,0-29,9 (абс. / %)	26/43,3	6/10,0	11/26,2	3/7,1
Індекс маси тіла (ІМТ) (кг)/ріст (м) ² понад 30 (абс. / %)	12/20,0	5/8,3	5/11,9	3/7,1
Частота загострень на рік	$2,1 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$
Частота госпіталізацій на рік	$1,7 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$

Примітка. Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 при $p < 0,05$

Оцінка лабораторних показників у групах

Показник	Групи хворих		
	Група 1 ХОЗЛ + і ГЕРХ (n=34)	Група 2 ХОЗЛ (n=26)	Група 3 ГЕРХ (n=36)
Лейкоцити 10*12/л	12,3±1,3*	11,2±0,8	6,5±1,3
Нейтрофіли %	74,1 ±2,6	72,2±2,1	67,2±3,1
Лімфоцити %	15,2 ±2,4	18,2 ±1,1	19,2±1,1
ШОЕ мм/год	18 ±3,4	16±2,3	6±4,1
СРП мг/л	15,3 ±1,8	14,3 ±1,2	3,3 ±1,5
Прокальцитонін нг/мл	0,1±0,03*	0,04±0,02	0,03 ±0,01
ІЛ-4, пг/мл	12,7±1,3*	9,8±1,1	4,1±0,6
Інтерферон гамма (IFN γ) пг/мл	346,2±13,5*	289±14,8	126,9±12,4
IFN γ / ІЛ-4	28,3±3,2*	15,1±4,1	7,1±1,4
ІЛ-6, пг/мл	17,3±2,2	14,3±2,4	6,8±1,7
ФНП-а пг/мл	10,1±3,4	13,1±2,5	5,4±1,4

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 і 3 при $p < 0,05$, ** – в порівнянні з хворими групи 1 і 3 при $p < 0,05$

Таблиця 2

Розподіл показників спірографії між групами

Показник	Група 1 n=60	Група 2 n=42
ОФВ1 %	63,2±1,8*	66,1±1,4
ЖЕЛ %	75,5±1,2	78,1±0,7
ФЖЕЛ %	73,3±1,9*	75,4±1,7
ОФВ1/ФЖЕЛ %	63,2±0,9*	65,2±0,7
МОШ 25 %	40,1±1,4*	43,3±1,5
МОШ 50 %	34,3±1,5	36,5±1,3
МОШ 75 %	33,2±1,7*	33,4±2,0

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 при $p < 0,05$

Таблиця 4

Показники вмісту пепсиногенів і білірубину у групах

Показник	Група 1 ХОЗЛ і ГЕРХ (n=34)	Група 2 ХОЗЛ (n=26)	Група 3 ГЕРХ (n=36)
Пепсиноген-1 у слині, нг/мл	0,83±	0,22±	0,36±
Пепсиноген-2 у слині, нг/мл	2,26±	1,99±	2,2±
Загальний білірубін у слині, мкмоль/л	1,2±	0,91±	0,98±

Примітка: Достовірність різниці: * – в порівнянні з хворими групи 2 і 3 при $p < 0,05$, ** – в порівнянні з хворими групи 1 і 3 при $p < 0,05$

частота загострень ХОЗЛ ($2,1 \pm 0,9$ і $1,7 \pm 1,0$ відповідно, $p < 0,001$). Також у пацієнтів з ХОЗЛ і супутнього ГЕРХ спостерігалася більш висока частота госпіталізацій ($1,6 \pm 1,0$ і $1,0 \pm 0,9$ відповідно, $p = 0,005$) (табл.1). Кореляційний аналіз виявив достовірний зв'язок між частотою ГЕРХ і загостреннями ХОЗЛ ($r = 0,323$, $p = 0,001$), важкістю бронхообструкції ($r = 0,331$, $p = 0,001$), частотою госпіталізацій з приводу ХОЗЛ ($r = 0,258$, $p = 0,006$). Однак кореляційний зв'язок з тяжкістю ГЕРХ був відсутній. Пацієнтам з ХОЗЛ із супутньою ГЕРХ властива більш висока частота загострень. Встановлено, що важкість бронхообструкції була вище у пацієнтів із супутньою ГЕРХ. Крім того, був виявлений кореляційний зв'язок між частотою симптомів ГЕРХ і важкістю бронхообструкції.

Також у даних груп пацієнтів було проведено вимірювання функції зовнішнього дихання (ФЗД) (табл. 2).

При опрацюванні даних спірографії у пацієнтів з поєднаною ГЕРХ виявлено достовірно більш виражене зниження основних показників зовнішнього дихання: ОФВ1, ФЖЕЛ, максимальної об'ємної швидкості повітря на рівні видиху (МОШ) 25%, 50%, 75%, співвідношення ОФВ1 / ФЖЕЛ в порівнянні з нормальними значеннями у людей відповідної статі, віку, росту і маси тіла (ОФВ1 > 80%, ОФВ1 / ФЖЕЛ > 70%). У групі з поєднаною патологією показники ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 / ФЖЕЛ відповідно були $63,2 \pm 1,8$, $75,5 \pm 1,2$, $73,3 \pm 1,9$, $63,2 \pm 0,9$ % і склали достовірну різницю ($p < 0,05$) з аналогічними показниками групи 2 (пацієнти з ХОЗЛ без ознак ГЕРХ), в якій ці показники в середньому склали $66,1 \pm 1,4$, $78,1 \pm 0,7$, $75,4 \pm 1,7$, $65,2 \pm 0,7$ % відповідно.

У пацієнтів з коморбідною патологією ХОЗЛ і ГЕРХ були виявлені негативну кореляцію між віком і показниками ФЖЕЛ, віком і показниками ОФВ1 за коефіцієнтом Пірсона, $p < 0,005$.

При вивченні лабораторних показників запалення були отримані наступні дані (табл. 3).

У пацієнтів 1 і 2 групи виявлено підвищення всіх гострофазних та прозапальних показників в порівнянні з групою 3, де всі ці показники перебували в межах норми при $p < 0,05$.

Рівні прокальцитоніну у хворих всіх груп не є прогностично значущими при $p < 0,05$.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між вмістом ІЛ-4 і ІЛ-6 ($r=0,60$, $p < 0,05$).

Виявлено наявність позитивного взаємозв'язку між зниженням показників ФЗД, а саме рівнями ФЖЕЛ і ОФВ1, клінічними симптомами ХОЗЛ та показниками пепсиногену-1, пепсиногену -2 і загальним білірубінном слини. Так, у хворих на ХОЗЛ виявлено пряму кореляцію з наявністю задишки (коефіцієнт Пірсона, $p = 0,011$; ANOVA, $p < 0,001$; тест Крускала-Волліса, $p < 0,001$), а також зниженими показниками ОФВ-1 (коефіцієнт Пірсона, $p < 0,001$; t-критерій, $p < 0,001$; z-score, $p = 0,046$).

При порівнянні показників загального білірубину в слині і показниками ФЗД була виявлена статистично значуща позитивна кореляція загального білірубину, з одного боку, і показників ФЖЕЛ та ОФВ1 (коеф. Пірсона, $p = 0,011$) і ОФВ-1 (коеф. Пірсона, $p = 0,044$).

Вивчення присутності пепсиногена-1 в слині виявило статистично значущу позитивну кореляцію з наявністю куріння (коефіцієнт рангової кореляції, $p = 0,002$, тест Манна-Уїтні $p = 0,004$) і негативну

кореляцію між показниками ОФВ1 і ФЖЕЛ (t-критерій, $p < 0,001$; коеф. Пірсона, $p < 0,001$).

Наступний аналіз виявив, що рівень пепсиногену-2 в слині мав позитивну кореляцію з такими клінічними симптомами як кашель (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,012$), задишка (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,026$) і тютюнопаління (коефіцієнт рангової кореляції, $r = 0,006$), а також з частотою загострень в розрахунок на одну людину (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,027$).

Звертає на себе увагу те, що рівень загального білірубину в слині виявив статистично значущу позитивну кореляцію як з величиною пепсиногена-1 в слині (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,019$; тест Крускала-Уолліса, $p = 0,024$), так і зі значенням пепсиногена-2 в слині (коефіцієнт Пірсона, $r = 0,049$).

В результаті проведеного дослідження було виявлено статистично значуща позитивна кореляція загального білірубину в слині, з одного боку, і зниженням показників ФЖЕЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки.

Величина пепсиногена-1 в ротовій слині виявила статистично значущу позитивну кореляцію з алергологічним анамнезом, і негативну кореляцію із значенням ОФВ1 / ФЖЕЛ.

Рівень пепсиногена-2 в слині виявив позитивну кореляцію з такими симптомами як кашель, задишка і тютюнопаління.

Між рівнями загального білірубину і значеннями пепсиногена-1 і пепсиногену-2 в слині виявлена статистично значуща позитивна кореляція.

Отже, виявлення негативного кореляційного зв'язку між віком і показниками ФЖЕЛ, віком і показниками ОФВ1 у пацієнтів з поєднаною патологією, дозволяє припустити, що наявність супутньої GERX є незалежним обтяжуючим фактором на функцію зовнішнього дихання при $p < 0,05$.

У пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні GERX спостерігається виражене підвищення гострофазових показників, а саме лейкоцитів, ШОЕ, рівня С-реактивного протеїну, що свідчить про активне системне запалення.

Також у даній групі хворих відмічається підвищення майже у 3 рази рівня IFN γ , що припускає активізацію клітинної ланки імунітету.

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:

Лях О.І. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

Підвищене, майже у 3 рази в порівнянні з групою 3 контролю, співвідношення між IFN γ / IL-4 свідчить про наявність дисбалансу в імунній системі, що також є більш вираженою у хворих з супутньою GERX.

Також підвищення прозапального цитокіну IL-6 у майже 2 рази, стимулює надмірну і нерегульовану імунну відповідь, яка в свою чергу підтримує хронічне запалення в бронхах навіть у періоді ремісії.

Підвищення рівня IL-4 носить компенсаторний характер, так як IL-4 пригнічує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, в тому числі IL-6.

Пряма кореляція концентрації загального білірубину в слині зі зниженням показників функції зовнішнього дихання, а саме ФЖЕЛ, ОФВ-1, а також з наявністю задишки дозволяє розглядати білірубін як один з можливих маркерів рефлюксу і респіраторного запалення в бронхах, аж до розвитку обструкції.

Позитивна кореляція пепсиногена-1 в слині з алергічним анамнезом, а пепсиногену-2 – з такими симптомами як кашель, задишка і тютюнопаління, і негативна кореляція пепсиногена-1 зі значенням ОФВ1 / ФЖЕЛ, дозволяє вважати пепсиноген-1 і пепсиноген-2 маркерами некіслого рефлюксу і респіраторного запалення.

Висновок:

– наявність GERX у хворих на ХОЗЛ є обтяжуючим фактором, який збільшує частоту загострень у пацієнтів з поєднаною патологією.

– Загальний білірубін, пепсиноген-1 і пепсиноген-2 в слині необхідно розглядати не окремими, а поєднаними маркерами дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу і додатковими провокаторами запалення, що спричиняє виникнення обструкції і зниження ФЗД.

– Визначення вмісту пепсиногенів 1 і 2 та білірубину в слині є неінвазивними методами виявлення дуодено-гастроєзофагеального і ларинго-фарингеального рефлюксу у пацієнтів з наявною GERX.

Ключові слова: пепсиноген-1, білірубін, хронічне обструктивне захворювання легень, кислотний рефлюкс.

Перспективи подальших досліджень. Наступними дослідженнями є вивчення ефективності терапії поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aras, G., Yelken, K., Kanmaz, D., Develioglu, O., Mavis, O., Gultekin, E., & Purisa, S. (2010). Erosive esophagitis worsens reflux signs and symptoms in asthma patients without affecting pulmonary function tests. *Journal of Asthma*, 47(10), 1101-1105
2. Chorna, V. V., Khlyestova, S. S., Gumenyuk, N. I., Makhnyuk, V. M., & Sydorhuk, T. M. (2020). Pokaznyky zakhvoryuvanosti i poshyrenosti ta suchasni poglyady na profilaktyku khvorob. [in Ukrainian]
3. Francis DO. (2016) Chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 12(1):64.
4. Golpe, R., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Cano-Jiménez, E., Castro-Añón, O., Mengual-Macénlle, N., & Pérez-de-Llano, L. (2017). Prevalence of major comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass smoke or tobacco. *Respiration*, 94(1), 38-44.

5. Katzka, D. A., Enders, F., Romero, Y., Alexander, J. A., Achem, S. R., Francis, D. L., ... & Arora, A. S. (2011). Which chronic upper airway symptoms may be due to acid reflux?. *Gastroenterology*, 5(140), S-254.
6. Kusano, M., Kuribayashi, S., Kawamura, O., Shimoyama, Y., Hosaka, H., Nagoshi, A., ... & Mori, M. (2011). A Review of the management of gastric acid-related diseases: focus on rabeprazole. *Clinical Medicine. Gastroenterology*, 4, CGast-S5133.
7. Kravchenko, T. Yu., Losyeva, K. O., Lotysh, N. G., Loseva, E. A., & Lotysh, N. G. (2011). Gastroezofagealna reflyuksna khvoroba u ditey: etiopatogenez, klinika, diagnostyka ta likuvannya [in Ukrainian]
8. Lin YH, Tsai CL, Tsao LI, Jeng C.(2019) Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) experiences among COPD patients with comorbid gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical nursing*, 28(9-10), 1925-1935.
9. Makarova GV, Rekalova OM.(2019) Osoblyvosti perebigu khronichnogo bronkhitu u khvorykh z suputnoyu gastroezofagalnoyu reflyuksnoyu khvoroboyu. *Astma y allergya*, (4):37–42[in Ukrainian]
10. Pearson, J. P., Parikh, S., Orlando, R. C., Johnston, N., Allen, J., Tinling, S. P., & Belafsky, P. C. (2011). Reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9-th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33, 1-71.
11. Shevchuk-Budz, U. I. (2018). The study of clinical and pathogenetic characteristics of the chronic bronchitis course on the background of the aggravating concomitant gastroesophageal reflux.
12. Tolokh, O. S. (2017). Xronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: novi rishennya starykh problem. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*, (3), 51-56. [in Ukrainian]
13. Wang, Y. J., Lang, X. Q., Wu, D., He, Y. Q., & Lan, C. H. (2020). Salivary pepsin as an intrinsic marker for diagnosis of subtypes of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease-related disorders. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 26(1), 74.
14. Ye, B. X., Jiang, L. Q., Lin, L., Wang, Y., & Wang, M. (2017). Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Medicine*, 96(37).

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

Нейрофізіологічна діагностика та церебропротекція при забої головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді у бійців операції об'єднаних сил (ООС)

Вступ. Проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ) є важливою в структурі загальної інвалідності та летальності. В теперішній час розроблені високоефективні методи її лікування, основа яких направлена на зниження гіпоксії структур головного мозку, стимуляцію окисно-відновних процесів, посилення утилізації кисню та глюкози. Оскільки важкість травм головного мозку супроводжується когнітивними і психічними порушеннями, тому вирішальне значення надається препаратам для відновлення даних функцій у потерпілих. Одним із таких нейропротекторів є цитиколін, що застосовується при ураженнях ЦНС травматичного і судинного генезу.

Мета дослідження. На підставі спостереження бійців ООС, використовуючи сучасні методи нейрофізіологічної діагностики, вивчити особливості змін електричної активності головного мозку та оцінити тип реакції ЦНС на дію препарату цитиколіну при забої середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді.

Матеріали та методи. Наведено аналіз результатів електроенцефалографічного дослідження 31 бійця ООС у віці 20 – 55 років із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді. За допомогою методу інтегрального кількісного аналізу цілісного ЕЕГ-патерну визначались коефіцієнти, які відображали співвідношення спектральних потужностей всіх ЕЕГ-діапазонів та проводилась оцінка змін когерентності ЕЕГ-активності в усіх ділянках обох півкуль головного мозку. Реактивність головного мозку оцінювалась за зміною спектральної потужності, інтегральних коефіцієнтів у відповідь на введення цитиколіну, адекватності його дози і необхідності її корекції.

Результати досліджень та їх обговорення. У бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді асиметрія ЕЕГ-активності поєднувалась зі змінами показників міжпівкулевої когерентності. Десинхронізація ЕЕГ-активності була більш вираженою в центральних ділянках кори. У відповідь на введення цитиколіну ми отримали наступні варіанти реактивності головного мозку: посилення дезорганізації ЕЕГ-патернів, умовно сприятливу реакцію реактивності головного мозку, гіпореактивну реакцію, яка характеризувалась зниженням дезорганізації ЕЕГ-патернів та сприятливу реакцію реактивності головного мозку з активацією нормальних ритмів ЕЕГ-патерну.

Висновки. Вибір правильної дози нейропротектора є вирішальним моментом для відновлення функції нейронів і нормалізації кірково-підкіркових зв'язків при черепно-мозковій травмі середнього ступеня тяжкості (забоях головного мозку). Для нормалізації ритмів ЕЕГ та кірково-підкіркових зв'язків найбільш оптимальною виявилась добова доза 1000 мг цитиколіну.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, забій головного мозку, віддалений період, електроенцефалографія, цитиколін.

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.volodumyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2402-1829>, Lviv, Ukraine

Neurophysiological diagnosis and cerebroprotection in the case of brain injuries of medium severity in the remote period in soldiers of the joint forces operation (JFO)

Introduction. The problem of brain injury is important in the structure of general disability and mortality. Currently, highly effective methods of its treatment have been developed, the basis of which is aimed at reducing hypoxia of the brain structures, stimulating redox processes, and strengthening the utilization of oxygen and glucose. Since the severity of brain injuries is accompanied by cognitive and mental disorders, therefore, drugs to restore these functions in victims are of crucial importance. One of these neuroprotectors is citicoline, which is used in the case of lesions of the central nervous system of traumatic and vascular origin.

The aim of the study. On the basis of observation of soldiers of the JFO, using modern methods of neurophysiological diagnostics, to study the peculiarities of changes in the electrical activity of the brain and to evaluate the type of reaction of the central nervous system to the effect of the drug citicoline in the case of a battle of medium severity in the remote period.

Methodology and Methods. An analysis of the results of an electroencephalographic study of 31 soldiers of the JFO between the ages of 20 and 55 years with a brain injury of medium severity in the remote period. Using the method of integral quantitative analysis of the entire EEG pattern, coefficients were determined that reflected the ratio of spectral powers of all EEG bands, and changes in the coherence of EEG activity in all areas of both hemispheres of the brain were evaluated. Brain reactivity was assessed by changes in spectral power, integral coefficients in response to the administration of citicoline, the adequacy of its dose and the need for its correction.

Results and Discussion. In soldiers of the JFO with a brain injury of medium severity in the remote period, the asymmetry of EEG activity was combined with changes in interhemispheric coherence indicators. Desynchronization of EEG activity was more pronounced in the central areas of the cortex. In response to the administration of citicoline, we received the following variants of brain reactivity: strengthening of the disorganization of EEG patterns, a conditionally favorable reaction of brain reactivity, a hyporeactive reaction, which was characterized by a decrease in disorganization of EEG patterns, and a favorable reaction of brain reactivity with the activation of normal EEG pattern rhythms.

Conclusions. Choosing the right dose of a neuroprotector is a crucial moment for restoring the function of neurons and normalizing cortical-subcortical connections in the case of craniocerebral trauma of medium severity (cerebral contusions). For the normalization of EEG rhythms and cortical-subcortical connections, a daily dose of 1000 mg of citicoline was found to be the most optimal.

Key words: brain injury, cerebral contusion, electroencephalography, citicoline.

Вступ. Проблема ЧМТ займає одне із першочергових місць в структурі загальної інвалідності і летальності [3, 9, 11, 12]. Математичний аналіз міжнародних досліджень, проведений в США, виявив всього два нейропротектори, а саме церебралізін та цитиколін, котрі відповідають критеріям доказової медицини для лікування травм головного мозку і судинної патології головного мозку [2]. Для вивчення ефективності нейропротекторів в нашій клініці використовується метод нейромережевого моделювання для оцінки ефективності дії нейротропних препаратів [7] та метод інтегрального кількісного аналізу електроенцефалографічного (ЕЕГ)-патерну [4] з вивченням реактивності головного мозку у відповідь на примінення нейропротектора у бійців ООС в динаміці лікування черепно-мозкової травми. На сьогодні розроблені високоефективні методи терапії ЧМТ [10], основа яких направлена на зниження гіпоксії на структури головного мозку, стимуляцію окисно-відновних процесів, підсилення утилізації кисню та глюкози. Важкість черепно-мозкових травм супроводжується вираженими когнітивними і психічними порушеннями, тому вирішальне значення надається препаратам для відновлення когнітивних функцій у потерпілих. Одним із таких препаратів є цитиколін, що показаний до застосування при ураженнях ЦНС травматичного і судинного генезу [5, 9].

Ціль дослідження: за допомогою методу інтегрального кількісного аналізу ЕЕГ-патерну та оцінки типів реакції ЦНС на дію медикаментів вивчити особливості

змін електричної активності головного мозку у бійців ООС при забої головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді до і після застосування препарату цитиколіну.

Методологія та методи дослідження. Обстежено згідно інформованої добровільної згоди 31 бійця ООС віком 20 – 55 років, із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді, які знаходились на лікуванні в клініці нейрохірургії та неврології військово-медичного клінічного центру Західного регіону Міністерства оборони України. В якості контрольної групи використовувались результати ЕЕГ-досліджень 12 соматично та неврологічно здорових добровольців.

Оцінювали неврологічний статус, проводили КТ на апараті TOMOSCAN, фірми Philips для візуалізації структур головного мозку, ультразвукову транскраніальну доплерографію на апараті "Сономед-325/М", фірми "Спектрмед", військово-медичної академії, С.-Петербург, Росія, реєстрацію біопотенціалів мозку здійснювали за допомогою комп'ютерного комплексу DX-NT32.V19 з програмним забезпеченням "DX-Complex", виробник Харків, Україна [1].

ЕЕГ-дослідження проводили за 30 хвилин до і через 30 хвилин після доведеного краплинного введення цитиколіну у добовій дозі від 500 мг (4мл) до 2000 мг (16мл). Протокол запису ЕЕГ [1, 4, 5, 7, 10] включав реєстрацію біопотенціалів головного мозку пацієнтів в спокої з ритмічною фотостимуляцією на частотах

10, 5, 2 Гц. Вивчалися показники міжпівкулевої когерентності та спектральної потужності для дельта, тета, альфа і альфа1, бета1 і бета2 частотних діапазонів EEG. Для об'єктивної оцінки EEG нами використовувся метод інтегрального кількісного аналізу EEG-патерну [6, 7] з вирахуванням інтегральних коефіцієнтів, які дозволяли визначати значущість окремих частотних спектрів EEG у формуванні цілісного патерну EEG [4, 8].

Сутність методу інтегрального кількісного аналізу EEG наступна: для створення коефіцієнтів використовуються два діапазони альфа-активності – α -діапазон 8-12 Гц та $\alpha 1$ -діапазон 9-11 Гц і два діапазони β -хвиль – $\beta 1$ -діапазон 14-25 Гц та $\beta 2$ -діапазон більше 25 Гц. В літературі розглядається $\beta 2$ -ритм, як обов'язковий компонент EEG здорової людини, проте коливання $\beta 1$ -діапазону нехарактерні для норми [4]. Формула коефіцієнтів в чисельнику відображає патологічні ритми, а в знаменнику – ритми, які характерні для норми. Таким чином, $\beta 1$ -ритм розглядався в двох коефіцієнтах, як патологічний, і ще в двох, як характерний для норми (згідно програми Brain mapping в EEG-комплексі, яка рахувала інтегральні коефіцієнти сумарно в обох півкулях, і окремо в правій та лівій півкулях). Наступні сім коефіцієнтів відображали взаємозв'язок $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів, тета- і дельта-діапазонів, взаємозв'язок тета, дельта-діапазонів з α - і $\alpha 1$ -діапазонами ($\beta 1/\beta 2$; θ/δ ; θ/α ; $\theta/\alpha 1$; δ/α ; $\delta/\alpha 1$; δ/θ). Два наступних коефіцієнти вказували на показник міжпівкулевої асиметрії між лівою і правою півкулями та на зональні різниці спектральної потужності по α -ритму (OCF: occipitalis-centralis-frontalis). Останні чотири коефіцієнти відображали взаємозв'язок α -, $\alpha 1$ -, $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів ($\alpha/\alpha 1$; $\alpha/\beta 1$; $\alpha/\beta 2$; $\alpha 1/\beta 2$).

Зміна показника ($\alpha 1/\beta 1$) EEG I типу (організований тип, характерний для норми) визначала максимальні по величині градієнти, що характеризували динаміку дезорганізації EEG-патерну [4, 7]. Зміна показника ($\beta 1/\beta 2$) для EEG I типу в сторону зниження свідчила про перевагу зростання спектральної потужності $\beta 2$ -діапазону. Зміна показника (θ/δ) для EEG I типу мала тенденцію до зниження по мірі зростання дезорганізації ритму EEG та зростання спектральної потужності δ -ритму, а зміна показника (δ/θ) для EEG I типу мала тенденцію до підвищення по мірі зростання дезорганізації ритму EEG та збільшення спектральної потужності δ -ритму. Показники (θ/α) і ($\theta/\alpha 1$) для EEG I типу не змінювалися, тому що зниження спектральних потужностей α - і θ -ритму відбувалося паралельно, або ж коефіцієнти зростали за рахунок збільшення спектральної потужності θ -діапазону. Показники (δ/α) і ($\delta/\alpha 1$) пропорційно зростали по мірі зростання дезорганізації ритму EEG та збільшення спектральної потужності δ -діапазону і зменшення спектральної потужності α -діапазону в групі контролю. З коефіцієнтів, які відображали взаємозв'язок $\beta 1$ - і $\beta 2$ -діапазонів, θ - і δ -діапазонів, взаємозв'язок θ - і δ -діапазонів з α - і $\alpha 1$ -діапазонами найбільш показовими були (δ/α) і ($\delta/\alpha 1$), котрі пропорційно зростали по мірі зростання дезорганізації ритму EEG. Міжпівкулева асиметрія при EEG I типу відсутня. Показник зональних різниць спек-

тральної потужності по α -ритму показував виражені зональні різниці від потилиці до чола. Реактивність головного мозку оцінювалась згідно змін спектральної потужності та інтегральних коефіцієнтів з урахуванням особливостей міжпівкулевої когерентності (%) на дію цитиколіну.

Обробка результатів дослідження проводилась із врахуванням положень про ведення медичної статистики за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакету прикладних програм "STATISTICA 6.0" і Excel XP.

Виклад основного матеріалу дослідження. У бійців ООС асиметрія EEG-активності поєднувалася зі змінами показників міжпівкулевої когерентності. Зниження на 23,2% міжпівкулевої когерентності між центральними ділянками (C_3C_4) головного мозку у бійців ООС було достовірним ($p < 0,05$) за рахунок зменшення рівнів когерентності всіх частотних діапазонів з перевагою десинхронізуючих височастотних ритмів EEG. Коефіцієнти когерентності достовірно знижувалися по δ -діапазону на 15,5% ($p < 0,05$), по θ -діапазону на 14,4% ($p < 0,05$), по α -діапазону на 60,2% ($p < 0,05$), а по $\beta 1$ -діапазону на 22,9% ($p < 0,05$). Отже, динаміка змін когерентності біопотенціалів центральних ділянок (C_3C_4) головного мозку свідчила про функціональний стан діенцефальних структур [6, 7]. Міжпівкулева когерентність лобових ділянок (Fp1Fp2) достовірно знижувалася на 10,1% ($p < 0,05$) за рахунок зменшення на 31,5% рівня α -когерентності. Отже, динаміка змін показників когерентності лобових ділянок свідчила про стан базальних кіркових та стовбурових структур головного мозку [4]. Натомість, когерентність скроневих ділянок (T_3T_4) мала тенденцію до недовірного зниження в δ -діапазоні на 24,5% ($p > 0,05$) і α -діапазоні на 18,7% ($p > 0,05$), а в потиличних ділянках (O_1O_2), навпаки, міжпівкулева когерентність знижувалася достовірно в δ -діапазоні на 27,4% ($p < 0,05$) та в α -діапазоні на 47,7% ($p < 0,05$). Таким чином, при аналізі змін міжпівкулевої когерентності у бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості десинхронізація EEG-активності була більш вираженою в центральних ділянках кори.

При дослідженні бійців ООС із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості у віддаленому періоді у відповідь на введення цитиколіну ми отримали наступні варіанти реактивності головного мозку:

1) підсилення дезорганізації EEG-патернів відмічалось у 23% спостережень, що вказувало на недостатність стовбурових активуючих систем із збільшенням спектральної потужності патологічного δ -ритму та порушення кірково-підкіркових зв'язків і потребувало зниження дози цитиколіну (застосовувалась добова доза 2000 мг);

2) умовно сприятливі реакції реактивності головного мозку відмічались у 29% спостережень, що вказувало на активацію повільнохвильових патологічних EEG-ритмів та було показником до корекції дози застосування цитиколіну (застосовувалась добова доза 1500 мг);

3) гіпореактивна реакція характеризувалась зниженням дезорганізації EEG-патернів, зустрічалась у 13% спостережень і вказувала на збільшення дози цитиколіну (застосовувалась добова доза 500 мг);

4) сприятливі реакції реактивності головного мозку з активацією нормальних ритмів ЕЕГ-патерну зустрічались у 35% спостережень, що вказувало на активацію кори зі сторони ретикулярної формації, пригнічення патологічної активності δ - і θ -діапазонів та на оптимальну, ефективну дозу цитиколіну (застосовувалась добова доза 1000 мг).

Таким чином, вибір правильної дози нейропротектора є вирішальним моментом для відновлення функції нейронів і нормалізації кірково-підкіркових зв'язків при черепно-мозковій травмі середнього ступеня тяжкості (забох головного мозку). У нашому випадку для активації нормальних ритмів ЕЕГ-патерну найбільш оптимальною виявилась добова доза 1000 мг цитико-

ліну. На основі проведеного дослідження можна стверджувати, що застосування церебропротекторів показане для хворих із ЧМТ, однак потребує адекватного дозування для нормалізації ритмів ЕЕГ та кірково-підкіркових зв'язків.

Висновки з дослідження.

1. Визначення типу реактивності головного мозку за допомогою кількісної ЕЕГ із застосуванням методу інтегральної кількісної оцінки ЕЕГ-патерна на введення цитиколіну дозволяє оцінювати адекватність застосованої дози нейропротектора і необхідність її корекції.

2. Доза препаратів церебропротекторної дії для лікування хворих із ЧМТ повинна підбиратися і контролюватися згідно вказаної схеми.

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.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, Foreman B, Gaspard N, Gilmore EJ, et al. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1443-1462. doi: 10.1007/s00134-022-06854-3. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997792.
2. Alvarez-Merz I, Fomitcheva IV, Sword J, Hernandez-Guijo JM, Solís JM, Kirov SA. Novel mechanism of hypoxic neuronal injury mediated by non-excitatory amino acids and astroglial swelling. *Glia.* 2022 Nov;70(11):2108-2130. doi: 10.1002/glia.24241. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35802030; PMCID: PMC9474671.
3. Andreyev O., Skobska O., Kadzhaya N. The ways of objectivization of light cranio-cerebral trauma in acute period. *Klinichna khirurgiia.* 2015;11:9-12. [In Ukrainian].
4. Brigo F, Mecarelli O. Traumatic Brain Injury. In: Mecarelli O. *Clinical Electroencephalography.* Springer nature Switzerland AG, 2019, p. 617-622
5. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432. PMID: 27654000
6. Cherniy T, Andronova M, Cherniy V, Andronova A. Neurophysiological predictors of circulation-metabolism relationship in chronic cerebral ischemia. *International Neurological Journal.* 2017;6:51–62. doi: 10.22141/2224-0713.6.92.2017.111589 [In Ukrainian]
7. Cherniy V, Andronova I, Gorodnik G, Cherniy T. (2022). The use of quantitative electroencephalography in ranges reflecting neurotransmitter activity to assess the effectiveness of neurometabolic therapy. *International Neurological Journal.* 2017;4:38–50. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.88.2017.100196> [In Ukrainian]
8. Hostra boiova kontuziina cherepno-mozkova travma: patohenez, diahnozyka, likuvannia. *Korshniaka VO, editor. FOP Liburkina L.M., 2018:156.* [In Ukrainian].
9. Korshnyak VO. Influence of an explosive wave on formation of neurologic symptomatology at patients with a fighting craniocerebral trauma. *International Journal of Neurology.* 2016;5(83):83-87. [In Ukrainian]
10. Pedachenko Ye, editor. *Standartyzatsiia v neirokhirurhii.* Kyiv: DU "INKh NAMNU", 2019. Chastyna 1, *Travmatychni ushkodzhennia tsentralnoi ta peryferychnoi nervovoi systemy;* p. 1-152 c. [In Ukrainian]
11. Wortzel HS, Granacher RP Jr. Mild Traumatic Brain Injury Update: Forensic Neuropsychiatric Implications. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2015 Dec;43(4):499-505. PMID: 26668228.
12. Zhang JK, Botterbush KS, Bagdady K, Lei CH, Mercier P, Mattei TA. Blast-related Traumatic Brain Injuries Secondary to Thermobaric Explosives: Implications for the War in Ukraine. *World Neurosurg.* 2022 Aug 23:S1878-8750(22)01183-4. doi: 10.1016/j.wneu.2022.08.073

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.34-008-06:616.839]-085-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.18>**Зубаренко Олександр Всеволодович,***доктор медичних наук, професор,**завідувач кафедри педіатрії № 3**з післядипломної підготовки,**Одеський національний медичний університет**kafped3@ukr.net**<https://orcid.org/0000-0003-1698-3729>**м. Одеса, Україна***Зарецька Валерія Вадимівна,***асистент кафедри педіатрії № 3**з післядипломної підготовки,**Одеський національний медичний університет**shiki.shikimori@gmail.com**<https://orcid.org/0000-0003-2564-2459>**м. Одеса, Україна***Корекція вегетативних порушень у дітей з синдромом подразненого кишечника**

Вступ. В статті розглянуті питання формування синдрому подразненого кишечника у дітей. Ця патологія останнім часом є дуже поширеною серед дорослого та дитячого населення у більшості країн світу. Згідно сучасного погляду на проблему, ця нозологія розглядається як біопсихологічне захворювання, в розвитку якого важливу роль відіграє взаємозв'язок психологічних чинників, вегетативних дисфункцій з моторними і секреторними порушеннями різних відділів кишечника, що спричиняє наявність дискомфорту, порушення кишкових звичок, що в результаті впливає на якість життя хворого, знижуючи останню.

Мета дослідження. Основною метою роботи було вивчення особливостей вегетативного статусу у дітей з СПК та оцінка ефективності запропонованої терапії.

Матеріали та методи. Одним із основних методів для оцінки стану вегетативної системи у пацієнтів була використана кардіоінтервалографія з розрахунком індексу напруженості, як одним із головних показників оцінки стану цього відділу нервової системи. Згідно до показників цього індексу, стан вегетативної системи можна поділити на три основні варіанта функціонування – ваготонія, ейтонія, симпатикотонія. Всі пацієнти були поділені на групи згідно до основних скарг та перебігу СПК – СПК з закрепом, з діареєю, змішана форма та форма без класифікації, а також було сформовано 2 великі групи – основна та контрольна.

Результати досліджень. У роботі були проаналізовані показники кардіоінтервалограм в обох групах хворих з різними клінічними варіантами перебігу СПК. В основній групі було зареєстровано статистично значуще зниження індексу напруженості та поліпшення вегетативної дисфункції у пацієнтів з СПК із закрепом та СПК із діареєю, тобто їх показники із стану ваготонії та симпатикотонії переходили у стан ейтонії, що свідчить про відновлення нормальної функції вегетативного відділу нервової системи. У пацієнтів з контрольної групи теж відмічалася зміна показників індексу напруженості, але показники так і залишалися у станах ваготонії та симпатикотонії, не поліпшувалися до стану ейтонії.

Висновки. Після оцінки отриманих даних доведено, що використання препаратів гопантенової кислоти у комплексній терапії синдрому подразненого кишечника ефективно впливає на вегетативний статус пацієнтів.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діти, вегетативні порушення, індекс напруженості, кардіоінтервалографія, гопантенова кислота.

Zubarenko Oleksandr Vsevolodovych, DM, Professor of Pediatric Department № 3 of Odessa National Medical University, kafped3@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-1698-3729>, Odessa, Ukraine

Zaretska Valeriia Vadymivna, Assistant of Pediatric Department № 3 of Odessa National Medical University, shiki.shikimori@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2564-2459>, Odessa, Ukraine

Correction of vegetative disorders in children with irritable bowel syndrome

Introduction. The article considers the formation of irritable bowel syndrome (IBS) in children. In recent years this pathology occurs more often among the adult and children population in many countries in the world. According to the modern view of the problem, this disease is considered a biopsychological disease, in the development of which an important role is played by the connection of psychological factors, dysfunctions of the autonomic nervous system, motor and secretory disorders of various parts of the intestine, which can cause the discomfort, changes of intestinal habits. All these factors lead to a decrease in the quality of life in children.

Purpose of research. The main goal of this research is to study the peculiarities of the status of the autonomic nervous system in children with irritable bowel syndrome and to evaluate the effectiveness of the proposed therapy.

Materials and methods One of the main methods for assessing the condition of the autonomic system in patients is cardiointervalography. During this examination, we calculated the index of tension, which is one of the main indicators of assessing the condition of this part of the nervous system. According to this index's indicators, the vegetative system's state can be divided into three main variants of functioning – vagotony, eutony, and sympathicotony. All patients were divided into groups according to the main complaints and course of IBS – IBS with constipation (IBS -C), IBS with diarrhea (IBS -D), a mixed form of IBS and an unclassified form of IBS. And also another two large groups were formed – main and control.

Results. We analyzed the cardiointervalogram indicators in both groups of patients with different clinical variants of IBS. In the main group, we registered a statistically significant decrease in the index of tension and an improvement in autonomic nervous system dysfunction in patients with IBS with constipation and diarrhea. Indicators in these groups were changed from the state of vagotony and sympathicotonia to eutony. This indicates the restoration of the function of the normal function of the autonomic nervous system. Patients from the control group also showed changes in the index of tension, but the indicators stayed in the borders of vagotony and sympathicotony, and didn't reach the level of eutony.

Conclusions. After the evaluation of the received data, it was proved that the use of hopanthenic acid in the complex therapy of irritable bowel syndrome effectively improve the status of the autonomic nervous system in children.

Key words: irritable bowel syndrome, children, disorders of autonomic nervous system, an index of tension, cardiointervalography, hopanthenic acid.

Вступ. Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідають одне з провідних місць у структурі патології органів травлення. За статистичними даними, у 90–95 % дітей рекурентні абдомінальні болі мають функціональний характер і лише у 5–10 % пов'язані з органічною причиною [1; 2].

У останній редакції європейських рекомендацій по діагностиці і лікуванню функціональних розладів ШКТ один з головних акцентів знов зроблений на вираженому взаємозв'язку даної патології з порушеннями нервового сприйняття, що знайшло віддзеркалення в оновленні термінології [3]. При функціональних розладах ШКТ є зниження активності стреслімітуючих систем, обумовлене, зокрема, зниженням рівня γ -аміномасляної кислоти і, відповідно, активності ГАМК-ергічної системи гальмування. Цим пояснюється сукупність симптомів, що розвиваються при функціональних розладах ШКТ: відчуття нервозності, тремтіння, м'язова напруга, головні болі напруги, пітливість, серцебиття, запаморочення у поєднанні з дискомфортом в епігастральній зоні та симптоми диспепсії [4]. У структурі функціональних порушень одне з провідних місць займає синдром подразненого кишечника (СПК). Погіршення якості життя пацієнтів з СПК часто можна порівняти з подібним станом при тяжких органічних захворюваннях [5]. Поширеність СПК у більшості країн світу становить в середньому 20 % (від 9 до 48 %). СПК виявляють у 28 % пацієнтів, які звертаються до гастроентеролога, і у 12 % осіб, які звертаються до лікарів сімейної практики [6;7].

За даними літератури, у формуванні СПК важливу роль відіграють генетична схильність, психоемоційний стрес, зміна кишково-мікробіоти, порушення гомеостазу кишково-шлункового тракту. Найбільша увага приділяється генам, що кодують нейротрансмітери, білки, які беруть участь у синтезі жовчних кислот, а також запальним медіаторам. [8; 9].

Зараз вважається що, синдром подразненого кишечника є біопсихосоціальним функціональним розладом, в основі якого лежить взаємодія двох основних механізмів: психосоціальної дії і сенсорно-моторної дисфункції, тобто порушення вісцеральної чутливості і рухової активності кишечника. Доведена пряма залежність виникнення СПК від наявності стресових ситуацій у житті дитини. При цьому психотравмуюча ситуація може бути перенесена задовго до початку розвитку захворювання, за декілька тижнів або місяців, та

навіть мати персистуючий характер. Стан центральної нервової системи може відігравати першочергову роль у виникненні та прогресуванні СПК. Часто у хворих відмічаються супутні функціональні вегетативні порушення, афективні та тривожні, депресивні та іпохондричні розлади [10; 11; 12]

Виявляється превалювання особливостей властивостей у вигляді егоцентричності, надвідповідальності, гіперсоціальної спрямованості інтересів, інертності мислення, високого рівня тривожності, що може свідчити на користь формування сенситивно-тривожного гіперсоціального типу особистості [13; 14].

Методологія та методи дослідження: Метою дослідження було вивчення особливостей вегетативного статусу у дітей з СПК та оцінка ефективності запропонованої терапії.

Під час дослідження було обстежено 82 дитини (56 дівчинки і 26 хлопчиків) у віці від 13 до 18 років з синдромом подразненого кишечника. При госпіталізації пацієнти скаржилися на тупий, ниючий біль в животі, який локалізувався у різних частинах животу: мезогастрії, здухвинних ділянках (справа та зліва), у деяких хворих біль був присутній у епігастральній ділянці. Також хворі скаржилися на закреп, діарею, дискомфорт при дефекації, здуття, інколи нудота, виражену пітливість, запаморочення, напади тахікардії, тремор у кінцівках, перебої в серці, біль в грудній клітці.

При об'єктивному обстеженні у частини дітей було виявлено болючість при пальпації живота, здуття животу, підвищена перистальтика кишки під час пальпації. З боку нервової системи реєструвалися слідуєчи симптоми: збудливість, тривожність, відчуття "спустошення", страх невідповідності очікуванням, невинуватих сподівань, неповний контроль емоційного фону, замкнутість.

Діагноз СПК ставився згідно з Римськими критеріями IV на підставі анамнезу, характеру клінічної картини, загального та біохімічного аналізу крові, аналізу кала, рівня фекального кальпротектину, інструментальних методів дослідження (ректороманоскопія, УЗД органів черевної порожнини). Критеріями виключення були: невмотивована втрата маси тіла, нічна симптоматика, постійні інтенсивні болі в животі, як провідний симптом, ураження шлунково-кишкового тракту, обтяжений сімейний анамнез по колоректальному раку, целіакії, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, лихоманка, кров в калі, лейкоцитоз, анемія, прискорення ШОЕ, зміни в біохімічних аналізах крові.

Всі діти були розділені на 4 клінічні групи за формою СПК: I – СПК з закрепом (n = 38), II – СПК з діареєю (n = 14), III – СПК без класифікації (n = 10), IV – СПК зі змішаними ритмами дефекації (n = 20).

На початку дослідження діти зі схожими симптомами також були розділені на 2 групи з однаковою кількістю учасників: основна та група контролю. До основної групи включили 41 дитину, з яких: діагноз СПК з закрепом було виявлено у 19 дітей, до групи СПК з діареєю було включено 7 дітей, СПК без класифікації – 5 дітей, СПК зі змішаними ритмами дефекації – 10 хворих. До групи контролю увійшла 41 дитина з таким самим розподілом по групах згідно до форм СПК.

Всім дітям з обоїх груп, окрім рекомендованих досліджень, також проводилося додаткове інструментальне дослідження – для вивчення вегетативного статусу у дітей використовувався показник індексу напруженості (ІН). З його допомогою оцінюється ступінь напруженості компенсаторно-адаптивних механізмів організму. Для розрахунку цього показника всім дітям була проведена кардіоінтервалографія. Для проведення кардіоінтервалографії використовувався запис електрокардіографії у II стандартному відведенні з подальшою обробкою отриманих електрокардіограм.

Для оцінки вегетативних механізмів використовувалися та підраховувалися такі показники, як мода (Мо). Другим показником оцінювалася амплітуда моди (Амо), яка відображає число інтервалів, відповідних моді, виражене у відсотках від загального числа кардіоінтервалів. Потім аналізувався варіаційний розмах (Х), яких характеризується різницею між максимальними та мінімальними значеннями тривалості інтервалів R-R. Після чого оцінювався індекс напруженості, котрий виражається в умовних одиницях (у.о.). Показники індекса напруженості записувалися на початку дослідження для фіксації вихідного стану вегетативної нервової системи. Другий раз дослідження проводилося в кінці терапії для оцінки зміни показників.

Дітям з контрольної групи застосовувалося стандартне лікування СПК згідно до клінічних настанов та рекомендацій. До комплексної терапії дітей з основної групи з СПК, окрім стандартного лікування, додали препарат гопантенової кислоти у дозі 500 мг 3 рази на добу. Після проведеної терапії на протязі 2 місяці оцінили результат лікування за допомогою кардіоінтервалографії.

З використанням програми Excel 2013 було сформовано матрицю даних. Для встановлення статистично значущих відмінностей між певними групами хворих застосовували критерій Стьюдента. Достовірними вважали відмінності порівнюваних показників при ймовірності їх відсутності менше, ніж 0,05 (p < 0,05).

Виклад основного матеріалу дослідження: Всі групи були поділені на 4 підгрупи, в яких реєструвалися різні показники індексу напруги (ІН, у.о.). На сьогоднішній день виділяють три основні стани вегетативного статусу – ваготонія, ейтонія, симпатикотонія. Кожному з цих станів відповідають певні показники індексу напруженості: ваготонія (В) – менше 30 у.о., ейтонія (Е) – від 30 до 90 у.о., симпатикотонія (С) – більше 90 у.о.

У основній групі пацієнти з СПК з закрепом (СПК-3), частіше ІН знаходився в діапазоні від 90 до 120 у.о., що характерно для стану симпатикотонії. У всіх дітей з цієї групи (19 хворих) на початку дослідження ІН напруги становив 112.2 ± 9.9 у.о. Після проведеної терапії у 17 дітей ІН зменшився і склав 77.6 ± 7.5 у.о., що відповідало зміні вегетативного статусу з симпатикотонії до ейтонії, а також було статистично значимим (p < 0,05). ІН двох дітей з цієї групи теж змінився, але залишився у межах симпатикотонії.

У інших хворих з основної групи з діагнозом СПК з діареєю, ІН складав менше 30 у.о., що характерно для ваготонії. У всіх пацієнтів з цієї групи (7 хворих) на початку ІН напруги становив 19.5 ± 5.7 у.о. Після лікування у 6 дітей ІН збільшився і склав 47.7 ± 5.9 у.о., що відповідало зміні вегетативного статусу з ваготонії до ейтонії, а також було статистично значимим (p < 0,05). У одного хворого з цієї групи була зареєстрована зміна ІН також, але він залишився у межах ваготонії.

У дітей з СПК без класифікації в більшій кількості випадків реєструвався ІН від 30 до 90 у.о., що свідчило про ейтонію у цих пацієнтів. У чотирьох хворих ІН склав 73.9 ± 8.7 у.о., що свідчить про наявність ейтонії, а у однієї дитини ІН – 18 у.о., тобто наявність ваготонії. Після проходження терапії, ІН у дітей з ейтонією становив 67.3 ± 3.7 у.о., а у дитини з ваготонією ІН був 25 у.о. Зміни у показниках відбулися, але залишилися у межах вихідного вегетативного тону.

Пацієнтам четвертої підгрупи був встановлений діагноз СПК зі змішаними ритмами дефекації, ІН у більшості дітей знаходився у межах між 30 і 90 у.о., що характерно для стану ейтонії. У чотирьох хворих реєструвався ІН 21.2 ± 2 у.о., що свідчить про наявність ваготонії, а у двох дітей ІН становив 114 ± 3 у.о., що свідчить про симпатикотонію. Ще у чотирьох пацієнтів ІН дорівнював 77.3 ± 7.2 у.о., тобто була зареєстрована ейтонія. Після проходження терапії, ІН у дітей з ейтонією становив 67.8 ± 5.3 у.о., а у пацієнтів з ваготонією ІН був 26.5 ± 2.5 у.о. в групі симпатикотонії ІН склав 106 ± 4 у.о. Відмічалися невеликі зміни у цифрах ІН, але пацієнти все одно знаходилися у межах початкового вегетативного тону.

У групі контролю у хворих з СПК-3 (n=19) ІН у всіх дітей з цієї групи на початку дослідження ІН напруги становив 117.7 ± 8.3 у.о., що відповідало симпатикотонії. Після лікування у 19 дітей ІН зменшився і склав 98.6 ± 2.5 у.о., але їх вегетативний статус відповідав симпатикотонії.

У сімох дітей з діагнозом СПК-Д, ІН складав 17.9 ± 6.3 у.о. Після стандартної терапії у цих дітей ІН збільшився до 23.7 ± 5.8 у.о., але він залишився у межах ваготонії.

У дітей з СПК без класифікації у двох хворих реєструвався ІН 109 ± 2 у.о., що відповідає симпатикотонії; у одного – 80.9 у.о., що свідчить про наявність ейтонії; ще у двох дітей ІН – 24 ± 2.5 у.о., тобто наявність ваготонії. Після проходження терапії, ІН пацієнтів змінився і становив 111 ± 4 у.о., 84 у.о., 18 ± 2 у.о. відповідно. Зміни у показниках відбулися, але вегетативний тонус не змінився.

У чотирьох з десяти хворих з СПК-3М була ваготонія (ІН 24 ± 2.5 у.о.), а інші мали ейтонію (ІН 74.4 ± 6.8 у.о.). Після запропонованого лікування, у показниках ІН були зміни (26 ± 2 у.о. та 61.8 ± 7.1 у.о. відповідно), але пацієнти не змінювали свого початкового вегетативного тону.

Таблиця 1

Показники індексу напруги у пацієнтів з основної групи з різними варіантами СПК до і після лікування

		СПК-З n = 19			СПК-Д n = 7			СПК-БК n = 5			СПК-ЗМ n = 10		
		В	Е	С	В	Е	С	В	Е	С	В	Е	С
До лікування	ІН, у.о	-	-	112.2 ±9.9	19.5 ±5.7	-	-	18	73.9 ±8.7	-	21.2±2	77.3±7.2	114±3
	Кількість пацієнтів Абс	-	-	19	7	-	-	1	4	-	4	4	2
Після лікування	ІН, у.о	-	77.6 ±7.5	102 ±2	23	47.7 ±5.9	-	25	67.3 ±3.7	-	26,5±2.5	67.8±5.3	106±4
	Кількість пацієнтів абс		17	2	1	6	-	1	4	-	4	4	2

Таблиця 2

Показники індексу напруги у пацієнтів з контрольної групи з різними варіантами СПК до і після лікування

		СПК-З			СПК-Д			СПК-БК			СПК-ЗМ		
		В	Е	С	В	Е	С	В	Е	С	В	Е	С
До лікування	ІН, у.о	-	-	117.7 ±8.3	17.9 ±6.3	-	-	24 ±2.5	80.9	109 ±2	24 ±2.5	74.4 ±6.8	-
	Кількість пацієнтів, абс	-	-	19	7	-	-	2	1	2	4	6	-
Після лікування	ІН, у.о		-	98.6 ±2.5	23.7 ±5.8	-		18 ±2	84	111 ±4	27 ±2	61.8 ±7.1	-
	Кількість пацієнтів, абс		-	19	7	-		2	1	2	4	6	-

Таким чином, в основній групі 23 пацієнта (56%) на фоні запропонованої терапії змінили свій початковий вегетативний тонус з ваготонії або симпатикотонії на ейтонію, 18 хворих (44%) залишилися у межах вихідних показників. У групі контролю всіх діти залишилися у межах вихідного рівня вегетативного тонусу.

Висновки з дослідження:

1. Вегетативні дисфункції часто супроводжують синдром подразненого кишечника у дітей. При СПК

з закрепом домінує симпатична частина вегетативної нервової системи, що проявляється у вигляді наявності симпатикотонії, а при СПК з діареєю переважає парасимпатична нервова система, тобто ваготонія.

2. Прийом препарату гопантенової кислоти у дозі 500 мг 3 рази на добу на протязі двох місяців в комплексному лікуванні дітей з СПК ефективно впливає на вегетативний статус пацієнтів з СПК-З та СПК-Д. Усунення недоліку ГАМК у таких пацієнтів сприяє корекції систем гальмування в ЦНС.

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:

Зубаренко О.В – ідея, мета, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Зарецька В.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Bonilla S, Flores A. A New Piece in the Puzzle of Pediatric Irritable Bowel Syndrome. J Pediatr. 2017 Jan;180:10-11. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.058.
- Velasco-Benítez CA, Chanís R, Játiva E, Zablah R, Mejía M, Rodríguez Reynosa L, et al. Irritable bowel syndrome subtypes and characteristics in children from Panama, Ecuador, El Salvador, Nicaragua and Mexico. Rev Gastroenterol Peru. 2018 Apr-Jun;38(2):131-137.
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szegedy E, Törnblom H, Van Oudenhove. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. L. Gastroenterology. 2018 Mar;154(4):1140-1171.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
- Robyn Rexwinkel, Arine M. Vlioger, Miguel Saps, Merit M. Tabbers, Marc A. Benninga. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified. Eur J Pediatr. 2022 Jul;181(7):2603-2617. doi: 10.1007/s00431-022-04459-y.
- Dean Nathaniel Defrees, Justin Bailey. Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Prim Care. 2017 Dec;44(4):655-671. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.009.

6. Alexandre Canon Boronat, Ana Paula Ferreira-Maia, Alicia Matijasevich, Yuan-Pang Wang. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2017 Jun 7; 23(21): 3915–3927. doi: 10.3748/wjg.v23.i21.3915.
7. Rukunuzzaman M, Karim AB, Nurullah M, Mazumder MW, Sultana K, Hussain F, et al. Irritable Bowel Syndrome: Is it Rare in Children? *Mymensingh Med J.* 2018 Jan;27(1):216-221.
8. Sambhawa Priya, Heather R Lekatz, Xiaojia Tang, Zhifu Sun, Krishna R Kalari, Tal Korem, et al. Longitudinal Multi-omics Reveals Subset-Specific Mechanisms Underlying Irritable Bowel Syndrome. *Cell.* 2020 Sep 17;182(6):1460-1473.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.007.
9. Gulewitsch MD, Weimer K, Enck P, Schwille-Kiuntke J, Hautzinger M, Schlarb AA. Stress reactivity in childhood functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Eur J Pain.* 2017 Jan;21(1):166-177. doi: 10.1002/ejp.914.
10. Zhang Y, Zhang H, Zhang W, Zhang Y, Wang W, Nie L. LncRNA XIST modulates 5-hydroxytryptophan-induced visceral hypersensitivity by epigenetic silencing of the SERT gene in mice with diarrhea-predominant IBS. *Cell Signal.* 2020 Sep;73:109674. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109674.
11. Khilchevska V.S., Kharmanska I.B., Parfonova I.V. Osoblyvosti perebihu syndromu podraznenoho kyshechnyka u ditei. *Molodyi vchenyi.* 2019 Jul; 7 (71):222-225. doi.org/10.32839/2304-5809/2019-7-71-44 [In Ukrainian].
12. Larissa Hetterich, Andreas Stengel. Psychotherapeutic Interventions in Irritable Bowel Syndrome. *Front Psychiatry.* 2020 Apr 30; 11: 286. doi: 10.3389/fpsy.2020.00286
13. Zubarenko, A., Luzan, V., Kravchenko, T., Kopyyka, G., & Martyuk, V. (2020). Psykhologichni osoblyvosti ditei z syndromom podraznenoho kyshechnyka. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatologichnoi akademii.* 2020 Kvitnia 09; 20(1), 91-95. doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.91 [In Ukrainian].
14. Khaitovych M.V. Suchasni aspekty diahnozyky y likuvannia vehetatyvnoi dysfunktsii v ditei. *Zhurnal «Zdorove rebenka» [Internet].* 2019 Kvit; [cited 2022 Sept 22]; 14 (8). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/48688> [In Ukrainian].

Копійка Ганна Кузьмівна,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою,
Одеський національний медичний університет
a.kopeyka39@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9758-2999>
м. Одеса, Україна

Кравченко Тетяна Юрївна,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою,
Одеський національний медичний університет
tkravchenko1964@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>
м. Одеса, Україна

Коваль Лариса Іванівна,

кандидат медичних наук,
асистент кафедри педіатрії № 3 з післядипломною підготовкою,
Одеський національний медичний університет
larikuk87@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4050-5954>
м. Одеса, Україна

Особливості перебігу COVID-19 у дітей півдня України (досвід зимового сезону 2021 – 2022 рр)

Вступ. Інфекція, спричинена вірусом SARS – CoV-2, може мати різні клінічні прояви, вражати як респіраторну систему, так і інші системи органів, а перебіг може варіювати від безсимптомного або легкого до важкого, що потребує госпіталізації. Різноманітний пейзаж клінічних проявів хвороби, особливості перебігу захворювання у різні вікові періоди змушують лікарів бути уважними до будь яких симптомів у пацієнтів, як до таких, що пов'язані з респіраторною системою, так і до нетипових скарг. Важливою є будь яка нова інформація про особливості перебігу коронавірусної інфекції, вікові відмінності, «маски» захворювання, типові та атипичні клінічні прояви.

Мета. Мета дослідження полягала у вивченні та аналізі клінічних особливостей перебігу хвороби COVID-19 у дітей в зимовий сезон 2021 – 22рр.

Матеріали та методи. Проведений ретроспективний аналіз історій хвороб дітей з важким перебігом COVID-19.

Результати досліджень та їх обговорення. Серед госпіталізованих переважали діти шкільного віку, що підкреслює епідеміологічну значущість саме цієї вікової категорії при впровадженні своєчасних карантинних заходів в закладах освіти. Серед клінічних проявів були зареєстровані як типові ознаки ураження респіраторної системи, так і симптоми ураження з боку шлунково – кишкового тракту. Характерною особливістю перебігу COVID-19 в зазначений зимовий сезон 2021 – 22рр. виявилась ресстрація мікс – інфекції з ротавірусом та грипом, чого не спостерігалось при попередній хвилі захворювання.

Висновки. Виявлені особливості перебігу COVID-19 у дітей в подальшому допоможуть удосконалити алгоритми надання допомоги різним віковим категоріям пацієнтам та спрогнозувати перебіг захворювання.

Ключові слова: діти, коронавірусна інфекція, респіраторна патологія, симптоми, клінічні ознаки

Kopiyka Hanna Kuzmivna, PhD, Associate Professor of Pediatric Department № 3 of Odessa National Medical University, a.kopeyka39@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-9758-2999>, Odessa, Ukraine

Kravchenko Tetiana Yuriivna, PhD, Associate Professor of Pediatric Department № 3 of Odessa National Medical University, tkravchenko1964@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>, Odessa, Ukraine

Koval Larysa Ivanivna, PhD, Assistant of Pediatric Department № 3 of Odessa National Medical University, larikuk87@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4050-5954>, Odessa, Ukraine

Features of the course of COVID-19 in children of southern Ukraine (experience of the winter season 2021-2022)

Introduction. The infection caused by the SARS-CoV-2 virus can have different clinical manifestations, affect both the respiratory system and other organ systems, and the course can vary from asymptomatic or mild to severe, requiring hospitalization. The diversity of clinical manifestations of the disease, the peculiarities of the course of the disease in different age periods force doctors to be attentive to any symptoms

in patients, both those related to the respiratory system and atypical complaints. Any new information about the peculiarities of the course of the coronavirus infection, age differences, "masks" of the disease, typical and atypical clinical manifestations is important.

Purpose of research. The purpose of the study was to study and analyze the clinical features of the course of the disease COVID-19 in children in the winter season of 2021-22.

Materials and methods. Retrospective analysis of the disease histories of children with a severe course of COVID-19 was carried out.

Results. School-age children predominated among those hospitalized, which emphasizes the epidemiological significance of this particular age category in implementation of timely quarantine measures in educational institutions. Among the clinical manifestations, both typical signs of damage to the respiratory system and symptoms of damage from the gastrointestinal tract were registered. A characteristic feature of the course of COVID-19 in the specified winter season of 2021-22. a mixed infection with rotavirus and influenza was registered, which was not observed during the previous wave of the disease.

Conclusions. The identified features of the course of COVID-19 in children will help to improve algorithms for providing assistance to patients of different age categories and predict the course of the disease.

Key words: children, coronavirus infection, respiratory pathology, symptoms, clinical signs.

Вступ. SARS-CoV-2 – вірус, який спричиняє розвиток респіраторних захворювань у людей (зокрема гострої респіраторної хвороби COVID-19) та може передаватися від людини до людини. Цей вірус уперше був ідентифікований під час розслідування спалаху в м. Ухань, Китай, у грудні 2019 року, а вже 11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала пандемію COVID-19 [1,2]. В умовах пандемії всі країни світу, незалежно від свого політичного та економічного статусу зосередили свою увагу на боротьбі з хворобою [3, 4].

Коронавіруси наділені здатністю до пристосування, тобто вони можуть досить легко долати видові бар'єри. Відомо вже декілька штамів вірусу (альфа, бета, гама, дельта, омікрон), а вчені наразі займаються вивченням наступних. На сьогодні ми вже маємо досвід декількох хвиль коронавірусної інфекції, які мають свої певні особливості перебігу [5].

Інфекція, спричинена вірусом SARS – CoV-2, може мати різні клінічні прояви, вражати як респіраторну систему, так і інші системи органів, а перебіг може варіювати від безсимптомного або легкого до важкого, що потребуватиме госпіталізації. Звісно, більш важкий перебіг та ризик розвитку ускладнень мають пацієнти з обтяженим преморбідним фоном та люди похилого віку, серед яких реєструється найбільш висока летальність [6, 7].

Клінічна картина коронавірусної інфекції у дітей не є специфічною і часто подібна до такої, яку можуть обумовлювати інші віруси, як то: респіраторно – синциціальний вірус, риновірус, вірус грипу або парагрипу. Здебільшого, у дітей коронавірусна інфекція не становить загрози для життя, але в окремих випадках може спричинити ураження не лише верхніх, а й нижніх дихальних шляхів і призводити до розвитку пневмонії. Описані також випадки коронавірусної інфекції з проявами ураження шлунково – кишкового тракту за типом гастроентериту. Часто в педіатричній практиці лікарі зустрічаються також із шкірним синдромом у вигляді поліморфного висипу, як одним із проявів коронавірусної інфекції [8].

Звісно, що загроза отримати більш важкий перебіг захворювання та ускладнення є у дітей з обтяженим преморбідним фоном. Коморбідність ускладнює перебіг як самої коронавірусної інфекції, так і може викликати загострення основного стану.

Різноманітний пейзаж клінічних проявів хвороби, особливості перебігу захворювання у різні вікові періоди змушує лікарів бути уважними до будь яких симптомів у пацієнтів, як до таких, що пов'язані з респіра-

торною системою, так і до нетипових скарг. Важливою є будь яка нова інформація про особливості перебігу коронавірусної інфекції, вікові відмінності, «маски» захворювання, типові та атипичні клінічні прояви [9].

Методологія та методи дослідження. Мета нашого дослідження полягала у вивченні та аналізі клінічних особливостей перебігу хвороби COVID-19 у дітей в зимовий сезон 2021 – 2022 рр. Був проведений ретроспективний аналіз 21 історії хвороби дітей у віці від 1 міс до 18 років з важким перебігом COVID-19, які за важкістю стану були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії КНП «ДМКЛ № 3» ОМР м.Одеси. Згідно протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» дітям було проведено клініко – лабораторно – інструментальне обстеження: збір анамнезу хвороби та життя, визначення факторів ризику, клінічний огляд, лабораторні дослідження (загальний аналіз та біохімічні показники: глюкоза, с – реактивний протеїн, прокальцитонін, феритин, д – дімер та коагулограма, рівень інтерлейкіну – 6, лактатдегідрогеназа, лужно – кислотний стан, печінкові та ниркові проби), інструментальні дослідження: рентгенологічні обстеження – рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія (за потреби); УЗД легень та органів черевної порожнини, ехокардіоскопія [10].

Діагноз COVID-19 підтверджувався на підставі позитивного тесту ПЛР до вірусу SARS – CoV-2. В якості біоматеріалу використовували носовий слиз та носоглоткові виділення.

Виклад основного матеріалу дослідження. Віковий розподіл госпіталізованих дітей мав наступний вигляд: до 1 року – 1 (5%) дитина, від 1 до 6 років – 7 (33%) дітей, від 6 до 18 років – 13 (62%) дітей. Найбільша частка госпіталізованих дітей припадала на шкільний вік, що можна пояснити тісним контактом дітей саме в шкільних установах, де дотримання санітарно – епідеміологічних вимог вимагає досить великих зусиль. Щодо випадку захворювання у дитини до 1 року, то за даними епіданамнезу, інфікування відбулось саме від старшої дитини в родині, яка відвідувала школу.

Більшість випадків госпіталізації відбувалось у строки від 3 до 5 діб від початку захворювання – 9 осіб (43%), або пізніше 5 доби – 8 осіб (38%). Лише 4 дитини (19%) були госпіталізовані у перші 3 доби, при цьому вони мали супутню неврологічну патологію (дитячий церебральний параліч, гідроцефалія), що значно погіршувало загальний стан і обумовлювало потребу у ранній госпіталізації.

Всі діти при госпіталізації мали лихоманку: 10 (48%) дітей мали високі цифри температури (вище 39°C), яка погано піддавалась зниженню на амбулаторному етапі, що в свою чергу часто слугувало приводом до госпіталізації та 11 (52%) дітей мали субфебрильну температуру.

Варто зазначити, що всі діти на момент госпіталізації мали прояви інтоксикації. Висловлювались скарги на слабкість, зниження апетиту, виражену втомлюваність. Також всі діти мали підвищені щодо свого віку показники частоти дихання (тахіпноє) та частоти серцевих скорочень (тахікардія).

Скарги на біль, або дискомфорт у горлі, біль при ковтанні (або труднощі при годуванні), закладеність носу, виказували – 18 (86%) хворих.

Враховуючи важкість стану госпіталізованих пацієнтів та клінічні дані, з метою виключення ураження легень, проводилось рентгенологічне обстеження органів грудної клітини. Пацієнтам, які потребували виключення ускладнень з боку органів дихання, або уточнення об'єму ураження, за потреби проводилась комп'ютерна томографія. УЗД легень використовувалось як допоміжний метод обстеження у дітей із вже з рентгенологічно підтвердженою пневмонією для спостереження динаміки запального процесу. Згідно рентгенологічним даним 15 (71,5%) дітей мали пневмонію. Двобічне сегментарне ураження мали 7 (46,5%) дітей, однібічне сегментарне – теж 7 (46,5%) дітей і одна дитина (7%) мала однібічну вогнищеву пневмонію.

Кашель, який мав місце у 17 (18%) хворих, за своїми характеристиками був сухим та нав'язливим. При цьому аускультативно серед дітей із кашлем сухі хрипи мали місце лише у 12 (59%) дітей, решта дітей не мали змін при аускультатії, тобто аускультативна картина здебільшого не відповідала важкості стану та потужності кашля.

Зниження рівня сатурації (Sat O₂) є одним з основних показників, що обумовлює необхідність госпіталізації, впливає на сортування пацієнтів в приймальному відділенні, а також визначає об'єм медичної допомоги. Серед госпіталізованих була наявна наступна тенденція: зниження Sat O₂ нижче 95% мало місце як серед дітей з фебрильною лихоманкою 7(70%)±15,28, так і серед тих, хто лихоманив субфебрильно 6(54%)±15,75. Звичайно рівень зниження Sat O₂ залежить від об'єму ураження, так при двобічній пневмонії рівень Sat O₂ був знижений у всіх дітей -7(100%)±0,0, а при однібічній лише у 4(57%)±20,2 дітей. Діти, у яких не було рентгенологічних та клінічних ознак пневмонії мали показники Sat O₂ вище 95%.

Цікавим виявилось наявність прямого кореляційного зв'язку між рівнем Sat O₂ та таким лабораторним маркером запалення, як с – реактивний протеїн (СРП), $r=0,746$ ($p<0,05$). Чим нижче знижувався рівень Sat O₂,

тим більше збільшувався рівень СРП. Так при Sat O₂ вище 95% середній рівень СРП становив 7,16 мг/л, в той час коли при Sat O₂ від 95 до 90% середній рівень СРП дорівнював 18,69 мг/л, а при Sat O₂ нижче 90% СРП взагалі сягав позначки 48,53 мг/л.

Серед особливостей перебігу COVID-19 в зимовий сезон 2021 – 2022 рр. були виявлені інтестинальні прояви у дебюті захворювання. Як правило, батьки скаргились на те, що захворювання розпочиналось з короткочасної нудоти, блювоти та/або проносу. У третини пацієнтів інтестинальні прояви зберігались також і на момент госпіталізації.

У 3 (14%) дітей лабораторно було підтверджено мікс – інфекцію з ротавірусом. У 2 (9,5%) дітей зі стійкою лихоманкою було підтверджено мікс – інфекцію з грипом А. Слід зазначити, що в порівнянні із минулим сезоном 2020- 2021 рр – мікс – варіантів перебігу COVID-19 зафіксовано не було. Грип взагалі в минулому сезоні мав поодинокі випадки, які були зареєстровані як самостійна інфекція.

Щодо лабораторних показників, то лімфопенія (кількість лімфоцитів $<1,2 \times 10^9/\text{л}$) виявлялась у 3 пацієнтів (14%) з пневмонією, решта дітей мали лейкоцитоз (кількість лейкоцитів $>12 \times 10^9/\text{л}$). Підвищення рівня гострофазових маркерів запалення було зареєстровано у всіх пацієнтів. Були виявлені кореляційні зв'язки між наявним лейкоцитозом та підвищенням рівня інтерлейкіну – 6 ($r=0,67$) та прокальцитоніну ($r=0,75$), а також між підвищенням рівня інтерлейкіну – 6 та рівнем лактатдегідрогенази: $r=0,7$.

Висновки з дослідження. Аналіз клінічних особливостей перебігу хвороби COVID-19 у дітей в зимовий сезон 2021 – 22рр дозволив виявити наступне:

- Серед госпіталізованих дітей переважали діти шкільного віку, які мають досить тісні соціальні стосунки між собою, як у закладах освіти, так і у вільний від навчання час. Цей факт слід враховувати при проведенні епідеміологічних заходів. Своєчасно впроваджені карантинні обмеження у навчальних закладах як правило сприяють зниженню розповсюдження інфекції.
- Серед клінічних проявів були зареєстровані як класичні ознаки ураження респіраторної системи, як то: інтоксикація, лихоманка, кашель, скарги на біль, та/або дискомфорт у горлі, закладеність носу, так і нетипові для коронавірусної інфекції з досвіда попередніх хвиль, інтестинальні прояви з боку шлунково – кишкового тракту (нудота, блювота, пронос).
- Характерною ознакою зимового сезону 2021 – 2022 рр була наявність мікс – інфекції з ротавірусом (14%) та грипом (9,5%).
- Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем Sat O₂ та запальним маркером СРП: $r=0,746$ ($p<0,05$), при цьому було доведено, що рівень СРП підвищувався відповідно зниженню рівня сатурації.

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:

Копійка Г.К. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;
Кравченко Т.Ю. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;
Коваль Л.І. – аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. VOZ. Naymenovanye zabolevaniya, vyzvannogo koronavirusom (COVID-19), y virusnogo vzbudytelya [Name of the disease caused by the coronavirus (COVID-19) and the viral pathogen]. [Russian]. 2020. Available from: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19) Interim guidance 27 February 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
5. Wang W, Tang J, Wei F, Wang W. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 441-447. doi: 10.1002/jmv.25689
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17; 323(11): 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
7. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. Published Online March 9, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41(2): 139-144. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002
10. Nakaz No722 Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 28.03.2020. Organizatsiya nadannya medychnoyi dopomogy khvorym na koronavirusnu khvorobu COVID -19 [Organization of medical aid for COVID-19 ailments for coronavirus disease]. 2020. [Ukrainian]

Lytvynets Liudmyla Yaroslavivna,
Doctor of Medicine Science,
Professor of Pediatric Department,
Ivano-Frankivsk National Medical University,
doclitvinetsl@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-8136-7215>
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Lytvynets-Golutiak Uliana Yevgenivna,
Doctor of Philosophy, Docent of Stomatology Department,
Ivano-Frankivsk National Medical University,
doclitvinetsl@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-8712-1427>
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Lytvynets Vladyslava Yevgenivna,
Assistant of Urology Department,
Ivano-Frankivsk National Medical University
vlytvynets@ifnmu.edu.ua,
<https://orcid.org/0000-0002-9203-4392>
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Oxidative stress and components of antioxidant defense in the mechanisms of formation of bronchial asthma in children

Bronchial asthma (BA) is a chronic disease with a complex multicomponent mechanism of development and progression. A significant increase in its prevalence in the pediatric population necessitates the search for some new possibilities for prevention and treatment taking into account the peculiarities of the child's organism, including adaptive mechanisms, not only on the organism but also on the cellular and molecular levels. An important role in the pathogenesis of the vast majority of diseases of the respiratory tract, including bronchial asthma (BA), is oxidative stress (OS), the main cause of which is the imbalance in the system of "oxidants-antioxidants", which is expressed by the excessive formation of active forms of oxygen (AFO) and weakening the effectiveness of antioxidant protection (AOP). By now it was proved that in the state of oxidative stress, under the influence of AFO, not only lipids, but also proteins of plasma membranes are subjects of peroxidation. It is believed that the negative effect of oxidation modified proteins in cells is connected with the fact that oxidized proteins are the source of free radicals that deplete the stores of cellular antioxidants. Products of free radical oxidation of proteins lead to oxidative DNA damage. In this case, peroxide oxidation of proteins (POP) is not only a trigger mechanism for pathological processes in stress, but also the earliest marker of oxidative stress. The dynamics of changes of the POP products is a reflection of the degree of oxidative cell damage and of the reserve and adaptive capacity of the body. It is believed that the level of indicators of oxidative modification of proteins (OMP) compared with the level of LPO is more informative marker of the presence of oxidative stress in the body. **The aim:** to study the state of the prooxidant system and the system of antioxidant protection in children with varying degrees of control of BA. **Materials and methods:** The study involved 107 children aged from 10 to 18 years old, with asthma under exacerbation. According to the results of the Asthma Control Test (GINA, 2014) regarding the level of control of BA, children were divided as follows: 34 (31.8%) – with controlled (CBA), 47 (43.9%) – with partially controlled (PCBA) and 26 (24.3%) with uncontrolled bronchial asthma (UCBA). The control group consisted of 10 practically healthy children of the same age. It was established that children with low level of control have a prooxidant activation, which is manifested by a significant increase in the level of oxidation modified proteins. **Results:** The index of oxidative modification of proteins (OMP) -356, amounting to $(0,293 \pm 0,006)$ RVU (relative value unit) was significantly higher in children with uncontrolled bronchial asthma (UCBA) compared with the patients in other groups ($p < 0.05$). The maximum value of OMP-370 was registered in a group of patients with UCBA. This figure was significantly higher than that of those with a higher level of disease control ($p < 0.05$). Another trend was noted due to OMP-430 content indicators. Thus, a probable increase in its level was observed only in children with UCBA ($p < 0.05$). The content of OMP-530 in children with UCBA was practically the same with that of the control group, and in children with partially controlled (PCBA) and controlled bronchial asthma (CBA), there was a significant decrease in the rates compared to healthy ones ($p < 0.05$). Thus, the obtained results demonstrate the systemic activation of the POP process in children with BA, which may be the result of a long inflammatory process. The amplification of POP processes is accompanied by a weakening of AOP, manifested by a decrease in the activity of SOD, which catalyzes the dismutation of superoxide anion radicals and the antioxidant barrier of the first line of defense – catalase and indicates a significant reduction in the protection of the respiratory tract in BA from the accumulation of active forms of oxygen. **Conclusions:** In children with CBA there is a development of oxidative stress, which manifests itself in a significant increase and accumulation of the content of POP products against the backdrop of increased tension of the adaptive mechanisms of contact-protective system AOP. BA in children is characterized by heterogeneity of mechanisms of peroxidation and enzymatic maintenance of the prooxidant system, which is determined by the severity of the course of the disease and can be a pathogenetic basis for predicting the severity of BA in children. At the same time, we can observe weaken of the antioxidant protection in these patients, which is evident by a significant decrease in the activity of superoxide dismutase enzymes and, in particular, catalase.

Key words: oxidative modification of proteins, bronchial asthma, children.

Литвинець Людмила Ярославівна, доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, doclitvinetsl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8136-7215>, м. Івано-Франківськ, Україна

Литвинець-Голуток Уляна Євгенівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет, doclitvinetsl@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8712-1427>, м. Івано-Франківськ, Україна

Литвинець Владислава Євгенівна, асистент кафедри урології Івано-Франківський національний медичний університет, vlytvynets@ifnmu.edu.ua, м. Івано-Франківськ, Україна

Оксидативний стрес і компоненти антиоксидантного захисту в механізмах формування бронхіальної астми у дітей

Бронхіальна астма (БА) – це хронічне захворювання зі складним, багатокомпонентним механізмом розвитку та прогресування. Значне зростання її поширеності у дітей зумовлює необхідність пошуку нових можливостей профілактики та лікування з урахуванням особливостей дитячого організму в тому числі, адаптивних механізмів не тільки на клітинному, а й на молекулярному рівнях. В патогенезі переважної більшості захворювань респіраторного тракту, в тому числі і при БА важливу роль відіграє окисний стрес (ОС), основною причиною якого є дисбаланс у системі "оксиданти-антиоксиданти", що виражається надмірним утворенням активних форм кисню (АФК) і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту. На сьогоднішній день доведено, що в стані окисного стресу під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. При цьому, перекисне окиснення білків (ПОБ) є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером окисного стресу. Динаміка змін продуктів ПОБ є відображенням ступеня окисного ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму. Вважається, що рівень показників окисної модифікації білків (ОМБ) порівняно із рівнем ПОЛ є інформативнішим маркером наявності окисного стресу в організмі. Мета: В статті викладено результати дослідження показників окисної модифікації білків та активності антиоксидантних ферментів у дітей із БА в залежності від ступеня контрольованості захворювання. Матеріали і методи: Обстежено 107 дітей віком від 10 до 18 років, хворих на БА в стадії загострення. За результатами застосування астма-тест контролю (GINA, 2014) щодо рівня контрольованості БА діти були розподілені наступним чином: 34 (31,8 %) – із контрольованою (КБА), 47 (43,9 %) – із частково контрольованою (ЧКБА) та 26 (24,3 %) – із неконтрольованою бронхіальною астмою (НКБА). Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей аналогічного віку. В якості маркерів стану пероксидації визначали окисну модифікацію білків (ОМБ). ОМБ сироватки крові визначали на основі принципу взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідрозоном (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідрозону. Результати дослідження: Встановлено, що у дітей із низьким ступенем контролю має місце прооксидантна активація, що проявляється достовірним підвищенням рівня окисно-модифікованих білків. Так, показник окисної модифікації білків (ОМБ)-356, склавши $(0,293 \pm 0,006)$ ум.од. був достовірною вищим у дітей із неконтрольованою бронхіальною астмою (НКБА) порівняно із пацієнтами інших груп ($p < 0,05$). Максимальне значення показника ОМБ-370 зареєстроване в групі пацієнтів із НКБА. Цей показник вірогідно перевищував аналогічні у обстежених із вищим рівнем контролю над захворюванням ($p < 0,05$). Іншу тенденцією відмічали щодо показників вмісту ОМБ-430. Так, вірогідне підвищення його рівня мало місце тільки у дітей із НКБА ($p < 0,05$). Вміст ОМБ-530 у дітей із НКБА практично не відрізнявся від показника групи контролю, а у дітей із частково контрольованою (ЧКБА) та контрольованою бронхіальною астмою (КБА) відмічалось вірогідне зниження показників у порівнянні із здоровими ($p < 0,05$). Водночас, у цих пацієнтів послаблюється антиоксидантний захист, про що засвідчує значне зниження активності ферментів супероксиддисмутази і, особливо, каталази. Висновки. У дітей з КБА має місце розвиток оксидативного стресу, який проявляється достовірним збільшенням та накопиченням вмісту продуктів ПОБ на тлі зростання напруженості адаптаційних механізмів контактної-захисної системи АОЗ. Бронхіальна астма характеризується гетерогенністю механізмів пероксидації та ферментативного забезпечення прооксидантної системи, що визначається тяжкістю перебігу недуги і може скласти патогенетичну основу прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Ключові слова: оксидантно-антиоксидантна система, окисна модифікація білків, бронхіальна астма, діти.

Bronchial asthma (BA) is a chronic disease with a complex multicomponent mechanism of development and progression. A significant increase in its prevalence in the pediatric population (according to the WHO data for the last 10 years, about 18%) necessitates the search for some new possibilities for prevention and treatment taking into account the peculiarities of the child's organism, including adaptive mechanisms, not only on the organism but also on the cellular and molecular levels [1].

In the pathogenesis of asthma intertwine the results of the influence of genetic factors and harmful environmental conditions on the patient's body. Maladaptation always has a multifaceted nature and simultaneously affects a large number of unbalanced parts of the adaptive response. At the baseline of the maladaptive pathogenetic mechanisms in the BA, there is a violation of the state and functions of the biomembranes, the immune system, the enzyme and non-enzymatic elements of the antioxidant system (AOS), the functioning of the detoxification systems, macro and microelement status, etc.

An important role in the pathogenesis of the vast majority of diseases of the respiratory tract, including bronchial asthma (BA), is oxidative stress (OS), the main cause of which is the imbalance in the system of "oxidants-antioxidants", which is expressed by the excessive formation of active forms of oxygen (AFO) and weakening the effectiveness of antioxidant protection (AOP) [2]. Such feature of the respiratory pathology is caused by the fact that the respiratory tract (RT) is exposed to the direct and instant influence of exogenous oxidants that are in the air (xenobiotics); unsaturated fatty acids of the pulmonary tissue serve as a substrate for the reaction of lipid peroxidation (LPO); pollutants and microorganisms cause the activation of phagocytes, which produce a significant amount of AFO.

It is proved that the main part of the AOP of the lungs is concentrated in the fluid that lays the epithelium of the RT. The functioning disorder of AOP leads to the formation of a large number of AFO. With its high reactivity, AFO can irreversibly damage the biologically important

molecules, causing inflammation as a result of activation of phagocytes accumulated in the lower sections of the RT and, consequently, results in oxidative stress.

By now it was proved that in the state of oxidative stress, under the influence of AFO, not only lipids, but also proteins of plasma membranes are subjects of peroxidation [2, 3]. It is believed that the negative effect of oxidation modified proteins in cells is connected with the fact that oxidized proteins are the source of free radicals that deplete the stores of cellular antioxidants. Products of free radical oxidation of proteins lead to oxidative DNA damage. In this case, peroxide oxidation of proteins (POP) is not only a trigger mechanism for pathological processes in stress, but also the earliest marker of oxidative stress. The dynamics of changes of the POP products is a reflection of the degree of oxidative cell damage and of the reserve and adaptive capacity of the body. It is believed that the level of indicators of oxidative modification of proteins (OMP) compared with the level of LPO is more informative marker of the presence of oxidative stress in the body [2, 3].

Mechanisms of free radical oxidation of macromolecules in the course of BA remain to be not well-studied and not fully disclosed. Currently, only a few publications on the state of processes of peroxidation of proteins in children with asthma are available, which led to the choice of research direction.

Purpose: to study the state of the prooxidant system and the system of antioxidant protection in children with varying degrees of control of BA.

Materials and methods of research. The study involved 107 children aged 10 to 18 years old, patients with asthma at the stage of exacerbation who were on inpatient treatment in the RCCH in Ivano-Frankivsk. Diagnosis of BA was established in accordance with the Protocol of diagnosis and treatment of BA in children of the Ministry of Health of Ukraine No. 868 dated 08.10.2013. According to the results of the Asthma Control Test (GINA, 2014) regarding the level of control of BA, children were divided as follows: 34 (31.8%) – with controlled (CBA), 47 (43.9%) – with partially controlled (PCBA) and 26 (24.3%) with uncontrolled bronchial asthma (UCBA). The control group consisted of 10 practically healthy children of the same age.

All patients were examined after getting the informative consent from the child and their parents according to the GCP IHC requirements.

As markers of the state of peroxidation, oxidative modification of proteins (OMP) was determined. OMP blood serum was determined by the principle of interaction of oxidized amino acid residues of proteins with 2,4-dinitrophenylhydrazone (2,4-DPH) to form derivatives of 2,4-dinitrophenylhydrazone [3].

For analysis, 0.05-0.1 ml of blood serum was used. The precipitation of serum proteins was carried out by using 20% trichloroacetic acid solution. To denatured proteins was added an equal volume of (1 ml) of 0.1 M 2,4-DHG dissolved in 2 M HCl. In the control sample, instead of 2,4-DPH, the volume of 2M HCL was added. Incubation was carried out at the room temperature for 1 hour. Then the samples were centrifuged at 3000 rpm for 15-20 min. The precipitate was washed 3 times with a solution of ethanol-ethyl acetate

(1: 1) for lipid extraction and 2,4-DPH, which did not react with carbonyl groups of oxide proteins.

The resulting precipitate was dried to remove a solution of ethanol-ethyl acetate and then dissolved in 8 M solution of urea. Urea was added to a precipitate in a volume of 2.5 ml and was kept in a boiling bath for 5 minutes until complete dissolution. The optical density of the formed dinitrophenylhydrazines was recorded on a spectrophotometer SF-16. As a result of the oxidation of proteins there can be formed aldehyde and ketone groups of amino acid residues that can interact with 2,4-DHG.

For aliphatic ketone-dinitrophenyl hydrazones of neutral character, the absorption spectrum is 363-367 nm, the main character is 430-434 and 524-535 nm. The formed 2,4-dinitrophenylhydrazones were recorded at the following wavelengths: 356, 370, 430, and 530 nm [3].

The state of AOP was studied by determining the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase in blood according to the method proposed by N. Ravin (1956) in the modification of Babenko G. A. (1968). The principle of determining the level of catalase is based on the fact that a certain amount of hydrogen peroxide was added to a sample containing the enzyme and by titration with potassium permanganate was set the amount of undiluted peroxide. Reagents: peroxide of hydrogen – 1%, sulfuric acid – 10%, potassium permanganate – n / 10, distilled water.

Peripheral blood after the puncture with Frank's needle was collected in a quantity of 0.02 ml by micropipette and dissolved in 20 ml of water. 1 ml of diluted blood was transferred in a test tube containing 2 ml of a 1% solution of hydrogen peroxide and 7 ml of water, and left at room temperature for 30 min. At the same time, an experiment with diluted and boiled blood was conducted in order to establish the fissile action effect on hydrogen peroxide of other components that may be present in the blood. For this, 1 ml of boiled, diluted solution of blood was added in a test tube containing 2 ml of 1% solution of H₂O₂ and 7 ml of water.

After 30 minutes, 3 ml of 10% solution of sulfuric acid was added in both tubes from the burette. The resulting solution was titrated with n / 10 solution of potassium permanganate until a faint pink color appeared. There was determined the initial amount of hydrogen peroxide. In a test tube was added 2 ml of a 1% solution of hydrogen peroxide, 3 ml of 10% sulfuric acid and titrated with n-10 solution of potassium permanganate. The results were calculated: the difference was found between the amount of potassium permanganate that went into titration of 2 ml of a 1% solution of hydrogen peroxide and the amount of potassium permanganate spent on titration of the test sample.

For example, if the titration of the test sample took 7 ml of n-10 solution of potassium permanganate, and titration of 2 ml of a 1% solution of hydrogen peroxide – 11.3 ml of n-10 of potassium permanganate, then the amount of hydrogen peroxide destroyed by catalase and other substances of blood, is equal to: $11.3 - 7 = 4.3$ ml n / 10 potassium permanganate. In order to determine how much of the n-10 solution of hydrogen peroxide was destroyed only by catalase, we must first calculate the correction for blood substances that affect the hydrogen peroxide cleavage reaction without an enzyme. To do this, it is necessary to subtract from the amount of potassium permanganate spent on titration

of 2 ml of 1% solution of hydrogen peroxide, the number of ml n / 10 of potassium permanganate solutions spent on titration of hydrogen peroxide in a sample with boiled blood. If the last figure is 11.2, then the correction for the substance is 11.3-11.2 = 0.1. After that, we found the amount of hydrogen peroxide, which was cleaved only by catalase: 4,3-0,1 = 4,2 ml of n-10 permanganate of potassium.

As 1 ml of n-10 solution of potassium permanganate is equivalent to 1,7 mg of hydrogen peroxide, the catalase number in this case will be: 4.2 * 1.7 = 7.4.

The catalase number of a healthy adult's blood fluctuates within 9,52-12,92 mg of hydrogen peroxide per 1 ml of blood (mgH₂O₂ / ml) [3].

The principle of determination of superoxydismutase (SOD) is based on the iterating of nitrotetrazolium by superoxide radicals that are formed in the reaction between phenazinemethsulphate and the reduced form of nicotinamidenucleotide (NAD-H). The formation of nitroformase, a product of nitrotetrazolium iterating, is blocked by the presence of SOD in the sample. Thus, based on the amount of nitroformase, the activity of SOD can be estimated.

SOD is determined in 1 ml of hemolytase of blood (0.1 ml of blood + 0.9 ml of water). The effect of hemoglobin was eliminated by the addition of 0.5 ml of absolute alcohol, 0.25 ml of chloroform; and adding of 300mg of KH₂PO₄ we accelerated the separation of phases. The mixture was stirred vigorously and centrifuged for 30 min. at 4000-5000 rpm. SOD was determined by supernatant. We left it to stand at room temperature and measure the extinction of the blank and the test sample at 540 nm on a spectrophotometer. Extinction of a blank sample was about 0.680. The calculation was carried out according to the formula:

$(E_{bl.samp} - E_{t.samp}) / E_{bl.samp} * 100 = \text{Percentage of the blockage of nitroformase formation.}$

$E_{bl.samp}$ – Extinction of the blank sample (approximately equal to 0.680).

$E_{t.samp}$ – Extinction of the tested sample [3, 4].

The results were analyzed using the computer software package STATISTICA licensed by StatSoft Inc. and Excel XP for Windows using parametric and non-parametric computing methods [5].

Results. Analysis of the results of determination of blood serum in patients with BA in the content of POP products suggests that they have oxidative stress, the severity of which is to some extent determined by the level of control of BA (Table 1).

Thus, the content of OMP-356 in the examined patients of all groups with BA probably exceeded the level of a similar indicator in healthy (pN<0.05). At the same time, the indicator OMP-356, which was (0,293 ± 0,006) RVU was significantly higher in children with UCBA compared to patients in other groups (p <0.05).

The study of the amount of OMP-370 in blood serum of children with different degrees of BA control allowed to establish that in all groups there was an increase in its level compared to healthy ones, and in children with CBA and UCBA this difference was significant (pN<0.05). In addition, the maximum value of OMP-370 is recorded in the group of patients with UCBA. This figure was significantly higher than that of those with a higher level of disease control (p <0.05).

A slightly different trend was observed according to OMP-430 content indicators. Thus, a probable increase in its level was observed only in children with UCBA (pN<0.05). In other groups of examined patients with BA, the OMP-430 rates were close to those in healthy ones.

Regarding the content of OMP-530, its level in children with UCBA was practically the same as that of the control group, and children with PCBA and CBA showed a significant decrease in the rates compared to healthy ones (pN<0.05).

Thus, the analysis of POP status in children with BA showed a significant activation. However, qualitatively unidirectional changes were quantitatively uneven. The analysis of the dependence of the level of OMP on the severity of asthma has shown that a lower degree of control of the disease leads to a more vivid change in the state of biological membranes, which induces the depletion of protective mechanisms [6, 7].

Investigation of the content of enzymatic antioxidants in children with different degrees of BA has shown that in patients with UCBA and PCBA AO protection was characterized by a probable decrease in the activity of catalase and SOD (pN<0.05), which indicates the achievement of functional depletion of the enzymatic chain of AOP in this category of patients. At the same time, in the patients with CBA the AOP indicators were close to those in the healthy group (Table II).

Discussion. Thus, the obtained results demonstrate the systemic activation of the POP process in children with BA, which may be the result of a long inflammatory process. The amplification of POP processes is accompanied by a weakening of AOP, manifested by a decrease in the activity of SOD, which catalyzes the dismutation of superoxide

Table I

The state of peroxidation of proteins in healthy children and children with different degrees of control of BA

Indicator, RVU	UNBA 1 (n=26)	PCBA 2 (n=47)	CBA 3 (n=34)	Healthy 4 (n=10)
OMP-356	0,293 ± 0,006	0,281 ± 0,002 p1-2 <0.001	0.261 ± 0.010 p 2-3 <0.001	0.212 ± 0.011 p1-4 <0.001 p2-4 <0.05 p3-4 <0.05
OMP-370	0.374 ± 0.005	0.283 ± 0.004 p 1-2 <0.001	0,330 ± 0,009 p 1-3 <0.05 p2-3 <0.001	0.262 ± 0.010 p1-4 <0.001 p3-4 <0.001
OMP-430	0.181 ± 0.004	0.150 ± 0.002 p1-2 <0.001	0.158 ± 0.007 p 1-3 <0.001	0.143 ± 0.006 p1-4 <0.001
OMP-530	0,051 ± 0.001	0.038 ± 0.003 p1-2 <0.001	0.043 ± 0.002 p1-3 <0.001 p2-3 <0.001	0.050 ± 0.004 p2-4 <0.001 p3-4 <0.02

Notes: p – is the probability of the difference between the indicators relative to values in patients with UCBA (1), PCBA (2), CBA (3) and healthy (4)

Indicators of activity of catalase and superoxide dismutase in healthy children and children with different degrees of BA control

Indicator	UCB 1 (n = 26)	PCBA 2 (n = 47)	CBA 3 (n = 34)	Healthy 4 (n = 10)
SOD MO / mg	39.88 ± 2.14	40.63 ± 1.36	47.63 ± 2.30 p 1-3 <0.05	49.05 ± 2.51 p1-4 <0.001 p2-4> 0.05
Catalase RVU	4.57 ± 0.23	4.80 ± 0.27	5.30 ± 0.30 p 1-3 <0.001	6.61 ± 0.28 p1-4 <0.05 p2-4 <0.05

Notes: p – is the probability of the difference between the values for patients with UCBA (1), PCBA (2), CBA (3) and healthy (4)

anion radicals and the antioxidant barrier of the first line of defense – catalase and indicates a significant reduction in the protection of the respiratory tract in BA from the accumulation of active forms of oxygen.

In the early stages of BA with a high degree of disease control, the intensification of POP products is minor. Due to the BA progresses, activation of POP becomes more significant, which can partly be explained by the weakening of the functioning of AO mechanisms.

Activation of the oxidative mechanisms in children with BA can stimulate the development of bronchoconstriction and vasoconstriction. In addition to direct toxicity (DNA degradation, the launch of the chain reaction of POP), oxidants indirectly affect a large number of other negative processes in the body: damage fibroblasts, reduce the activity of surfactant, stimulate the formation of thromboxane, increase the penetration of the epithelium and endothelium, enhance the secretion of mucus, lead to activation of obese cells, deterioration of β -adrenoceptor function, etc. The induced inhibition of the activity of membrane enzymes by the

oxidative damages is extended by the changes in the physico-chemical qualities of the lipid bioassay. Such mechanism lies at the basis of oxidative stress processes and is one of the key components of the pathogenesis of BA [8, 9, 10, 11].

Conclusions

1. In children with CBA there is a development of oxidative stress, which manifests itself in a significant increase and accumulation of the content of POP products against the backdrop of increased tension of the adaptive mechanisms of contact-protective system AOP.

2. BA in children is characterized by heterogeneity of mechanisms of peroxidation and enzymatic maintenance of the prooxidant system, which is determined by the severity of the course of the disease and can be a pathogenetic basis for predicting the severity of BA in children.

Prospects for further research. Further study of POP and AOP parameters in children with different degrees of control can be used in the system of clinical diagnosis, prognostication and individualized correction of these disorders in children with BA.

The work is done according to plan of the scientific-research works of Ivano-Frankivsk National Medical University and as a fragment of the Scientific research work of the department of Pediatrics «Development of methods for prediction, treatment and rehabilitation of common somatic and surgical pathology in children in modern environmental conditions» (The state registration number 0114U005518)

Litvinets Liudmyla Yaroslavivna: A-Work concept and desing, E- Critical review;

Litvinets-Holutyak Guliana Yevgenivna: B – Data collection and analysis, D – Writing the article;

Litvinets Vladislava Yevgenivna: C- Responsibility for statistical analysis, F – Final approval of the article.

REFERENCES

- Chernyuk N.V, Yacishyn R.I., Kaminsky V.Ya. Suchasni poglyady na rol genetychnykh ta epigenetychnykh faktoriv u formuvanni bronchialnoi astmy [The modern only individual to the role of genetic and epigenetic factors in formation of the bronchial asthma]. The Clinic Immunology. Allergology. Infectology. 2019;2(115): 5-10. (in Ukrainian).
- Umanets TR (2015) Novi pidkchody do basisnoi terapii bronchialnoi astmy u ditey. [The new practice to basis therapy of bronchial asthma in children. The Health of Ukraine]. 2015; 4(12): 4-5. (in Ukrainian).
- Karimov I.Z. Okysna modifikasiya I perekysne okysnennya lipidiv u rosytku metabolichnoi intoxicacii pry patologii [The oxidant modification of proteins and the peroxidation of the lipids during metabolic intoxication in pathology]. Laboratory diagnostics. 2005;1 (31):7-13. (in Ukrainian).
- Saikat S., Chakraborty R. The Role of Antioxidants in Human Health. ACS Symposium Series. 2014; 3:23-34.
- Lyakch M. Yu. Osnovy komputernoy biostatistiki : analis informacii v biologii, medicine I farmacii statisticheskim paketom MedStat [Anderlying of komputer's biostatistic: the analyse of information in biology, medicine and pharmacii by the statistic programe MedStat] In Lyakch M. Yu, Guryanov V.G, Kchomenko V.N et al. Donetsk: 2006, 211 p. (in Russian).
- Global Initiative for Asthma: Revised, 2016. www.ginaasthma.org
- Order of the Ministry of Health of Ukraine No 868 dated 10/08/2013. Protocol for the diagnosis and treatment of bronchial asthma in children.
- Sana MD, Galeotti NJ Central neuronal functions of histamine H4 receptors. Oncotarge. 2017; 8(8): 123-126.
- Hashimoto M, Sato EE, Hashimoto K. Role of adrenocorticotropic hormone in the modulation of pollinosis induced by pollen antigens. Neuroimmunomodulation. 2015; 22(4): 256-262.
- Mc Donald NJ, Bara AD (2013) Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. Cochrane Database. Syst. Revised 3: CD 003535.
- Garcia-Aymerich j., Agusti A., Barbera J. et al. Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Arch. Bronconeumol. 2009; 45(93):133-142.

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

УДК 615,838,97,03:616,5-092,9

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.21>**Гуца Сергій Геннадійович,**

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник,
завідувач відділу фундаментальних досліджень,
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»,
gushchasergey11@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>
м. Одеса, Україна

Насібуллін Борис Абдулайович,

доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник
відділу фундаментальних досліджень,
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
mrik@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-3963-2374>
м. Одеса, Україна

Польщакова Тетяна Володимирівна,

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лікар фізіотерапевт
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
tatyana.pva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4403-6334>
м. Одеса, Україна

Дослідження ефективності застосування мінеральної води з підвищеним вмістом біологічно активних компонентів при експериментальному дерматозі

Вступ. Широке розповсюдження atopічного дерматиту та наявність ускладнень при застосуванні медикаментозних засобів у існуючих протоколах його лікування потребує необхідність проведення досліджень патогенетично обумовлених немедикаментозних засобів терапії. Додавання до лікувального комплексу методів бальнеотерапії може підвищити ефективність лікування та знизити прояви чи наслідки ускладнень медикаментозного навантаження. **Мета.** У білих щурів з відтвореною моделлю дерматозу оцінювали наявність коригуючої дії природної мінеральної води (МВ) з підвищеним вмістом сірководню та бору. В роботі використано морфологічні, імунологічні та статистичні методи. Модель дерматозу відтворювали послідовними аплікаціями ксилолу та параформальдегіду на голену ділянку шкіри щура. Лікувальний курс складався з 6 процедур (аплікації проводили через добу, тривалість кожної аплікації складала 20 хвилин). **Результати.** Після проведення курсу аплікацій з МВ мікроскопічно встановлено зникнення проявів запалення власно у шкірі щурів та активація відновлення епідермісу. При аналізі гематологічних показників встановлено відновлення відсотку лімфоцитів, ацидофілів, нейтрофілів та моноцитів, процесів фагоцитозу та нормалізацію клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Також визначено позитивні зміни з боку інших досліджених систем метаболізму. Відновлюється активність процесів енергозалежного трансмембранного транспорту, нормалізується баланс у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, знижується вміст серомукоїдів та нормалізується вміст загального білку та білковий спектр крові. **Висновки.** Отже, визначено обмеження розвитку патологічного процесу та зниження ступеню алергізації організму, що свідчить про наявність значного коригуючого впливу застосованої у дослідженні МВ і її високу біологічну активність.

Ключові слова: дерматоз, структурний стан шкіри, показники метаболізму, мінеральна вода, бор, сірководень.

Gushcha Sergey Gennadiyovych, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Department of Fundamental Research SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», gushchasergey11@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>, Odesa, Ukraine

Nasibullin Boris Abdulaovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Fundamental Research SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

Polshchakova Tetiana Volodymyrivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Physiotherapist SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine», tatyana.pva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4403-6334>, Odesa, Ukraine

Study of the effectiveness of the use of mineral water with a high content of biologically active components in experimental dermatosis

Introduction. The widespread occurrence of atopic dermatitis and the presence of complications in the use of medical drugs in the existing protocols for its treatment requires the study of pathogenetically determined non-medical therapies. The addition of balneotherapy methods to the treatment complex can increase the effectiveness of treatment and reduce the manifestations or consequences of complications of the drug load. **Purpose.** The presence of corrective effect of natural mineral water (NMW) with high content of hydrogen sulfide and boron was evaluated in white rats with reproduced model of dermatosis. Morphological, immunological and statistical methods were used in the work. The model of dermatosis was reproduced by sequential applications of xylene and paraformaldehyde on the shaved skin of the rat. The treatment course included 6 procedures (applications were performed every other day, the duration of each application was 20 minutes). **Results.** After a course of applications with MW, microscopic examination revealed the removal of inflammation in the skin and activation of epidermal regeneration. The analysis of hematological parameters revealed the recovery of the percentage of lymphocytes, acidophils, neutrophils and monocytes, phagocytosis processes and normalization of the cellular and humoral components of the immune system. Positive changes in other investigated metabolic systems were also determined. The activity of the processes of energy-dependent transmembrane transport was restored, the balance in the system of lipid peroxidation and antioxidant protection was normalized, the content of seromucoids was reduced and the content of total protein and protein spectrum of blood was normalized. **Conclusions.** Thus, the limitation of the development of the pathological process and the reduction of the level of allergization of the organism were determined, which indicates the presence of a significant corrective effect of the MW used in the study, and its high biological activity.

Key words: dermatosis, structural condition of the skin, metabolic parameters, mineral water, boron, hydrogen sulfide.

Вступ. На сьогоднішній день проблема запально-алергійних захворювань взагалі і, зокрема, шкіри набуває актуальності, що у значному ступені обумовлено розладом в діяльності основних функціональних систем організму завдяки негативному впливу чинників зовнішнього середовища [1, 2]. Серед алергійно-запальних уражень шкіри особливу увагу привертає атопічний дерматит (АД), який набуває ваги як медико-соціальна проблема [3, 4]. АД є багатофакторним хронічним запально-алергічним захворюванням шкіри, він характеризується складним патогенезом, виникає у результаті складних взаємодій між генетичними факторами і факторами навколишнього середовища [5, 6]. Для лікування АД застосовують широке коло лікарських засобів, але вони не завжди ефективні, так як слабо пов'язані з патогенезом і дуже часто сприяють розвитку ускладнень – пригніченню функцій адаптивних систем організму [7, 8]. Тому, на певних етапах терапії та реабілітації пацієнтів з АД доцільним є застосування немедикаментозних методів лікування. Серед них особливе місце займає бальнеотерапія [9, 10]. Мінеральні води (МВ) завдяки наявності у своєму складі великого різноманіття біологічно активних компонентів, макро- та мікроелементів, з успіхом коригують прояви патологічних процесів [11, 12, 13]. Виявити лікувальні властивості таких МВ можливо тільки дослідивши їх вплив безпосередньо на організм людини. Але, враховуючи етичні аспекти, в сучасній теоретичній медицині на перше місце виходять дослідження на тваринах [14, 15, 16].

Мета дослідження – оцінити ефективність застосування мінеральної води з підвищеним вмістом біологічно активних компонентів у щурів з моделлю дерматозу.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальні дослідження було проведено на 30 клінічно здорових білих щурах – самцях вагою 180 – 200 гр. Під час експерименту тварини знаходились в експериментально-біологічній клініці (віварії) ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» м. Одеса при постійному харчовому, питному та світловому режимі. Дослідження над тваринами проводились згідно існуючих методичних рекомендацій та правових документів [17, 18].

У відповідності до завдань дослідження тварин було розділено на 3 групи. 1 група – інтактні щури (група контролю – 8 тварин), 2 група – 11 тварин з моделлю дерматозу та 3 група (11 щурів), яким на 4 добу (після відтворення патології) починали проводити курс аплікацій з МВ. Модель дерматозу відтворювали послідовними аплікаціями спочатку ксилолу (від 5 до 7 сек, шкіра повинна почервоніти), а потім параформальдегіду (від 5 до 7 сек) на голену ділянку шкіри щура, нижче області ребер розміром 20,0 mm × 20,0 mm [19]. Модель відтворювали один раз на добу три дні поспіль. Лікувальний курс складався з 6 процедур. Аплікації проводили через добу, тривалість кожної аплікації складала 20 хвилин. Дослідження тривали 14 діб.

Комплексну оцінку стану функціональних систем організму здійснювали із застосуванням морфологічних досліджень шкіри, біохімічних досліджень – стану метаболізму та клініко-лабораторних досліджень – стану крові.

Клініко-лабораторними дослідженнями визначали реакцію з боку периферійної крові на розвиток патологічного процесу за змінами кількості лейкоцитів та по співвідношенню елементів формули крові. Стан імунної системи оцінювали по змінах її клітинної та гуморальної ланок. Реакція з боку клітинної ланки імунного захисту оцінювалась за визначенням кількості загальних Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій: ТФР- та ТФЧ-лімфоцити. Активність фагоцитарного процесу оцінювалась за визначенням кількості активних фагоцитів, їх поглинальної функції (фагоцитарний індекс – ФІ), метаболічної функції у нітросинійтетразольованому тесті (НСТ-тесті) – спонтанному та стимульованому. Вивчення стану гуморальної ланки імунітету проводили за визначенням вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та герерофільних антитіл (ГА).

Для оцінки стану системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ) біохімічними методами в сироватці крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та активність каталази. Визначали стан системи енергозалежного трансмембранного транспорту в гомогенаті печінки за активністю Ca^{2+} -АТФ-ази та Na^+/K^+ -АТФ-ази. Також визначали вміст серомукоїдів, загального білку та його фракцій.

Для морфологічних досліджень вилучали шматочок шкіри площею 1 см² з зони ураження. Після фіксації його проводили крізь спирт зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксилін-еозіном. На отриманих зрізах проводили мікроскопічні дослідження структурних змін шкіри. Тварин з експерименту для отримання біологічного матеріалу виводили методом декапітації під ефірним наркозом.

Методичні прийоми та методики, що було задіяно у дослідженнях, затверджено наказом МОЗ України № 692 від 28.09.2009 [20]. Статистичну обробку отриманих даних у серіях дослідів проводили за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0. При всіх засобах обробки статистичного матеріалу достовірними зрушеннями вважались ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Ст'юдента $p < 0,05$. Отримані дані порівнювали з відповідними показниками інтактних щурів (1 контрольна група).

У застосованій в дослідженнях МВ визначено біологічно активні компоненти та сполуки, що нормуються в бальнеології і додають водам специфічні властивості. Це сірководень та ортоборна кислота, їх виявлено в концентраціях вище бальнеологічної норми [21]. МВ свердловини № 31-П села Брусниця (Вижницького району Чернивецької області України) за своїми фізико-хімічними характеристиками є сульфідною борною маломінералізованою гідрокарбонатно-хлоридною натрієвою. Загальна мінералізація МВ складає 4,72 г/л, вміст хлоридів складає – 1,790 г/л, вміст гідрокарбонатів – 1,173 г/л, вміст натрію та калію – 1,614 г/л. Вміст бору у вигляді ортоборної кислоти складає 66,98 мг/л (при бальнеологічній нормі понад 35,0 мг/л), вміст сірководню (H₂S) – 206,43 мг/л (при бальнеологічній нормі понад 10,0 mg/l для сульфідних вод при зовнішньому застосуванні) [21].

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінку стану щурів, яким відтворювали модель дер-

матозу, починали з клініко-лабораторних досліджень та досліджень метаболізму. Дані щодо гематологічних показників щурів з моделлю дерматозу наведено в таблиці 1. Реакція периферійної крові характеризується перерозподілом формених елементів крові, який суттєво відрізняється від даних контролю. Має місце достовірне підвищення відсотку нейтрофілів на 36 %, а ацидофілів – на 157 % (що свідчить про розвиток алергійної реакції). Це відбувається на тлі достовірного зниження кількості лімфоцитів на 9 % та моноцитів – на 25 %. Кількість лейкоцитів та рівень ШОЕ не зазнають достовірних змін.

Дослідження показників імунної системи у щурів з моделлю дерматозу виявили пригнічення показників, що характеризують клітинну ланку імунітету (табл. 1). Відсоток загальних Т-лімфоцитів достовірно знизився на 14 % ($p < 0,01$), крім того, спостерігається пригнічення процесів фагоцитозу.

Фагоцитарний індекс, показники поглинальної функції та спонтанного НСТ-тесту, що характеризує метаболічну функцію фагоцитів, достовірно нижче, ніж в контролі. З боку показників гуморальної ланки імунної відповіді встановлено зростання вмісту гетерофільних антитіл на 47 % та ЦІК на 34 %.

Розвиток моделі дерматозу у щурів характеризується негативними змінами з боку досліджених показників метаболізму (таблиця 2).

Встановлено порушення балансу у системі ПОЛ/АОС, про що свідчить збільшення вмісту МДА на 50 % та зниження активності каталази на 15 %, що може сприяти пошкодженню клітинних мембран. Визначено достовірне підвищення вмісту серомукоеїдів на 50 %, що свідчить про розвиток запальних процесів. При цьому, спостерігаються достовірні зміни у білковому спектрі крові щурів: вміст загального білку та альбуміну зменшується на 11 % та 58 %, вміст α -1, α -2 глобулінів та γ -глобуліну (білків запалення) збільшується на 54 %, 47 % та 26 % відповідно, що свідчить про пригнічення

Таблиця 1

Гематологічні показники щурів з дерматозом та щурів з дерматозом, що отримували аплікації з МВ

Показники	Показники		
	1 група (M ₁ ± m ₁)	2 група (M ₂ ± m ₂)	3 група (M ₃ ± m ₃)
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,50 ± 0,21	5,44 ± 0,70	5,60 ± 0,13
Лімфоцити, %	81,20 ± 0,80	74,00 ± 0,89*	78,83 ± 1,05
Нейтрофіли, %	12,79 ± 0,64	17,40 ± 1,15*	16,50 ± 1,18*
Ацидофіли, %	2,25 ± 0,23	5,80 ± 1,32*	1,67 ± 0,24
Моноцити, %	3,72 ± 0,21	2,80 ± 0,43*	3,44 ± 0,19
ШОЕ, mm/h	1,54 ± 0,08	1,70 ± 0,12	1,50 ± 0,18
Т-лімфоцити загальні, %	47,21 ± 0,55	40,64 ± 1,20*	43,30 ± 0,60*
Фагоцитоз, число активних фагоцитів, %	39,90 ± 0,51	39,40 ± 0,48	39,75 ± 0,33
Фагоцитарний індекс I	2,10 ± 0,03	1,96 ± 0,04*	1,97 ± 0,06*
НСТ-тест, mg: спонтанний	0,039 ± 0,001	0,035 ± 0,001*	0,039 ± 0,001
стимульований	0,090 ± 0,002	0,085 ± 0,002*	0,090 ± 0,002
ЦІК, mg/ml	5,70 ± 0,20	7,66 ± 0,37*	5,84 ± 0,23
Гетерофільні антитіла, ум. од	5,87 ± 0,33	8,63 ± 0,95*	5,81 ± 0,28

Примітка. * – достовірні зміни ($p < 0,05$) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп

Метаболічні показники щурів з дерматозом та щурів з дерматозом, що отримували аплікації з МВ

Показники	Групи		
	1 група (M ₁ ± m ₁)	2 група (M ₂ ± m ₂)	3 група (M ₃ ± m ₃)
МДА, нмоль/(хв·мг)	5,94 ± 0,21	7,21 ± 0,35*	6,22 ± 0,32
Кагалаза, %	76,7 ± 1,12	66,20 ± 0,31*	75,25 ± 0,93
Загальний білок, г/л	68,70 ± 0,74	61,50 ± 0,93*	66,48 ± 0,82
Альбумін, г/л	25,80 ± 1,08	11,00 ± 0,32*	25,04 ± 0,33
α-1 Глобулін, г/л	8,28 ± 1,86	12,80 ± 0,80*	8,34 ± 0,17
α-2 Глобулін, г/л	10,70 ± 0,62	15,75 ± 0,75*	10,40 ± 0,58
β- Глобулін, г/л	11,80 ± 0,54	8,00 ± 0,71*	11,32 ± 0,63
γ- Глобулін, г/л	11,10 ± 0,73	14,00 ± 0,41*	10,39 ± 0,49
Серумокоїди, ум. од.	0,204 ± 0,009	0,260 ± 0,010*	0,247 ± 0,011*
Ca ²⁺ -АТФ-аза, мг Р/г тканини	9,11 ± 0,93	7,12 ± 0,15*	8,94 ± 0,78
Na ⁺ /K ⁺ -АТФ-аза, мг Р/г тканини	6,40 ± 0,17	2,98 ± 0,19*	5,71 ± 0,26

Примітка. * – достовірні зміни (p < 0,05) розраховано між 1 групою та кожною з дослідних груп

та перебудову білоксинтезуючої функції організму. Спостерігається порушення у системі енергозалежного трансмембранного транспорту, на що вказує зниження активності Ca²⁺-АТФ-ази на 22 % та Na⁺/K⁺-АТФ-ази – на 54 % у тканинах печінки.

При макроскопічному огляді ділянки ураження у щурів 2 групи встановлено наступне: шкіра почервоніла, набрякла, з'явилися струпи. Мікроскопічні дослідження цієї зони ураження: власно шкіру формують пучки фіброзних волокон та пучки міоцитів звичайного вигляду, які розташовані невідповідно. Структурні компоненти набрякло розпоручені. Має місце їхня лімфоїдна інфільтрація. Судини повнокровні, піпки власно шкіри згладжені. В епідермісі базальний шар представлений невідповідно розташованими клітинами з округлими ядрами різних розмірів. У шипуватому шарі визначаються розріджено розташовані клітини з овальними світло забарвленими ядрами. Зернистий та кератиновий шари не розрізняються, виглядають як тонкий гомогенний дещо набряклий шар. Зверху уражена ділянка прикрита гомогенними еозинофільними пластинами.

Проведений курс аплікацій з МВ щурам з моделлю дерматозу здійснює позитивний вплив на розвиток патологічного процесу та суттєво знижує ступень алергізації організму (таблиця 1). Про це свідчить відновлення відсотку ацидофілів, моноцитів, лімфоцитів та наявність ознак нормалізації відсотку нейтрофілів та Т-загальних лімфоцитів. З боку процесів фагоцитозу встановлено, що відсоток активних фагоцитів периферійної крові та їх метаболічна функція (показники спонтанного та стимульованого НСТ-тесту) не відрізняються від показників 1 групи контролю. Показники гуморальної ланки імунної відповіді – ЦІК та ГА – відновлюються і також достовірно не відрізняються від показників групи контролю.

У щурів, що отримували лікувальний курс з МВ, визначено покращення показників, які характеризують стан метаболізму. Спостерігається достовірне зростання активності каталази та зниження вмісту МДА до рівня контрольних показників (p > 0,5). Нормалізується вміст загального білку та його фракцій, про що свід-

чить відсутність достовірних змін у порівнянні з відповідними показниками групи контролю. Відновлюється активність Ca²⁺-АТФ-ази та Na⁺/K⁺-АТФ-ази. При цьому вміст серумокоїдів хоча і знижується, але достовірно відрізняється від даних контрольної групи, тобто остаточні прояви запальних процесів залишаються.

У щурів 3 групи, які отримували процедури з МВ на тлі дерматозу, макроскопічно зона ураження – рожево-сіруватого кольору, пальпаторно дещо напружена, струпи поодинокі невеликі і спостерігаються тільки у деяких тварин. Мікроскопічно у щурів цієї групи візуально добре обособлюється епідерміс і власно шкіра. У власно шкірі пучки фіброзних волокон розташовані майже упорядковано, між ними – невеликі ділянки набрякло блідо-еозинофільної власно речовини. Лімфоїдна інфільтрація не спостерігається. Судини підвищеного кровонаповнення. Піхви волосся з потовщеними стінками. Потовщення обумовлене збільшенням розмірів клітин, що складають внутрішній та зовнішній шари піхви.

В епідермісі чітко визначений базальний шар, який складають невідповідно розташовані базаліоцити з збільшеними темними ядрами. Шипуватий та гранулярний шари тонкі і візуально поєднані. Кератиновий шар складають щільно упаковані луски.

Результати проведених досліджень довели значний коригуючий вплив процедур з МВ на перебіг експериментального дерматозу. Слід підкреслити, що позитивний вплив спостерігався не тільки безпосередньо в зоні ураження шкіри, але й на стані функціональних систем периферійної крові та метаболізму. На наш погляд, власно вплив на функціональні системи організму щурів обумовлює позитивні зміни в зоні ураження шкіри, встановлені позитивні зміни обумовлені скоріш за все високим вмістом сірководню (H₂S) в застосованій МВ. На місцевому рівні в зоні ураження шкіри всмоктування H₂S з МВ при проведенні процедури викликає розширення судин, аналгезію, кератолітичний ефект, пригнічення інтенсивності алергічних реакцій. Всі ці ефекти створюють умови для більш інтенсивної репарації ушкодженої шкіри і зменшення запальних реакцій. В плані системної дії H₂S відомо, що, потрапляючи

до кров'яного річища і будучи сигнальною молекулою, він забезпечує цитопротекторний вплив, покращення кровообігу і відповідно – киснево-субстратне забезпечення тканин, а також покращує перебіг метаболічних, в тому числі, й білоксинтезуючих процесів [22, 23, 24].

До складу МВ входить отроборна кислота, яка володіє модулюючою дією на перебіг імунних процесів, що в умовах аутоімунної патології може сприяти пригніченню аутоімунних негараздів в організмі і нормалізації імунних процесів [25].

Таким чином, можна вважати, що саме особливості хімічного складу МВ (наявність тих чи інших газів, макро- та мікроелементів і біологічно активних компонентів та їх співвідношення) обумовлюють її вплив на ланки патогенезу експериментального дерматозу. Це підтверджується результатами проведених нами раніше досліджень щодо визначення лікувальних властивостей іншого представника природних лікувальних засобів (ПЛР), а саме – сапропелю, який відноситься до лікувальних пелоїдів і характеризується відповідно

іншим фізико-хімічний складом [26, 27, 28]. Під впливом обох представників ПЛР, і сульфідної борної гідрокарбонатно-хлоридної натрієвої МВ, і сапропелю, характер позитивних змін був односпрямованим, кожний з застосованих ПЛР має свої особливості коригуючого впливу, але МВ чинить більш потужну дію.

Висновки. 1. Застосування курсу процедур з МВ чинить нормалізуючий вплив на стан функціональних систем організму щурів з моделлю дерматозу, про що свідчить нормалізація складу периферійної крові, відновлення процесів фагоцитозу, практично повне відновлення відсотку загальних Т-лимфоцитів і нейтрофілів, вмісту гетерофільних антитіл та ЦІК. Відновлюється баланс у системі ПОЛ/АОЗ та активність процесів енергозалежного трансмембранного транспорту, нормалізується вміст загального білку та білковий спектр крові.

2. Мікроскопічно спостерігається картина посиленої репарації епідермісу при наявності остаточних проявів запалення у власно шкірі.

Перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. Враховуючи отримані експериментальні дані, наступним є проведення подальших клінічних випробувань даної МВ на базі ТОВ «Санаторно-оздоровчий комплекс «Брусниця» (с. Брусниця, Вижницький район Чернівецької області, України).

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

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:

Гуца С.Г. – ідея роботи, розробка концепції дослідження, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів;

Насібуллін Б.А. – загальне керівництво роботи, мета, аналіз та узагальнення отриманих результатів;

Польщак Т.В. – підготовка тексту статті, редагування тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Möbus L, Weidinger S, Emmert H. Epigenetic factors involved in the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (4): 1049-1060. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.015.
- Sawada Y, Saito-Sasaki N, Mashima E, Nakamura M. Daily Lifestyle and Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 May 14; 22 (10): 5204. DOI: 10.3390/ijms22105204.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1). DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- Sizon OO, Stepanenko VI Diagnosis and treatment of atopic psoriasis taking into account the data on the pathogenesis and features of the clinical course of dermatosis. *Ukrainian Journal of Dermatology Venereology Cosmetology*. 2016; 2 (61). [in Ukrainian].
- Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 16; 22 (8): 4130. DOI: 10.3390/ijms22084130.
- Wollenberg A, Renz H, Simon H. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 178: 207-218. DOI: 10.1159/000497383.
- Soloshenko EM. Regarding the problem of official statistical accounting of patients with common dermatoses with side effects of drugs. *Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*. 2017; 7-8 (104-105): 52-58. [in Ukrainian].
- Megna M, Napolitano M, Patruno C, Villani A, Balato A, Monfrecola G. et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7(1): 1-23. DOI: 10.1007/s13555-016-0170-1.
- Gangadharan G. Non-pharmacological interventions in the management of atopic dermatitis. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2021; 3(2): 130-135. DOI: 10.25259/JSSTD_12_2021.
- Cacciapuoti S, Luciano MA, Megna M, Annunziata MC, Napolitano M, Patruno C, et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med*. 2020; 9, 3047.
- Matsumoto S. Evaluation of the Role of Balneotherapy in Rehabilitation Medicine. *Journal of Nippon Medical School*. 2018; 85(4): 196-203. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2018_85-30.
- Polshchakova TV, Gushcha SG, Bezv LV, Plakida AL. The use of radon baths in the rehabilitation of patients with osteochondrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022; 26(17): 6107-6109. DOI: 10.26355/eurrev_202209_29627.
- Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 6;19(6):1687. DOI: 10.3390/ijms19061687.

14. Kabene S, Baadel S. Bioethics: a look at animal testing in medicine and cosmetics in the UK. *J Med Ethics Hist Med*. 2019 Nov 12; 12: 15. DOI: 10.18502/jmehm.v12i15.1875.
15. Babov K, Gushcha S, Koieva K, Strus O, Nasibullin Boris, Dmitrieva G, Arabadji M, Plakida A. Comparative assessment of biological activity of peloids of Ukraine of different genesis. *Balneo Research Journal*. 2020; 11 (4): 467–471. DOI: 10.12680/balneo.2020.380.
16. Akdis CA, Bousquet J, Grattan CE, Eigenmann PA, Hoffmann-Sommergruber K, Agache I,utel M. Highlights and recent developments in skin allergy and related diseases in EAACI journals. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9, 60.
17. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). 20.10.2010. *Official Journal of the European Communities*. L 276/33- L 276/79.
18. Nakaz Ministerstva osviti i nauki, molodi ta sportu Ukraïni vid 01.03.2012 № 249 «Pro zatverdzhennja Porjadku provedennja naukovimi ustanovami doslidiv, eksperimentiv na tvarinah» [Order of Ministry of Education and Science, Youth and Sport of Ukraine No. 249 dated 01.03.2012.]. [in Ukrainian].
19. Nasibullin BA, Hushcha SH, Babov KD, Trubka IO, Oleshko OIa, Bakholdina OI. Posibnyk pro vidtvorenniu eksperymentalnykh modelei rozpovsiudzhennykh nozlohichnykh form ta yikh veryfikatsiia [A guide to the reproduction of experimental models of common nosological forms and their verification]. Odesa. 2018; 82 s. [in Ukrainian].
20. Nakaz Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy vid 28.09.2009 r. № 692 «Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii z metodiv doslidzhen biolohichnoi dii pryrodnykh likuvalnykh resursiv ta preformovanykh likuvalnykh zasobiv» [On approval of the recommendations of the research methods of biological effects of natural medical resources and preformed medicines: of Ministry of Health of Ukraine № 692]. [in Ukrainian].
21. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov"ya Ukrayiny vid 06.09.2003 r. № 243 «Pro zatverdzhennya Poryadku zdiysnennya medyko-biolohichnoyi otsinky yakosti ta tsinnosti pryrodnykh likuval'nykh resursiv, vyznachennya metodiv yikh vykorystannya» (zareyestrovano v Ministerstvi yustytysi Ukrayiny 29.08.2003 r. № 752/8073) [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/06/2003 No. 243 "On approval of the Procedure for carrying out medico-biological assessment of the quality and value of natural medicinal resources, determination of methods of their use" (registered in the Ministry of Justice of Ukraine on 08/29/2003 No. 752/ 8073)]. [in Ukrainian].
22. Rodrigues L, Ekundi-Valentim E, Florenzano J, Cerqueira AR, Soares AG, Schmidt TP, Santos KT, Teixeira SA. et al. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. *Pharmacol Res*. 2017 Jan; 115: 255-266. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.11.006.
23. Chen HJ, Ngowi EE, Qian L, Li T, Qin YZ, Zhou JJ. et al. Role of Hydrogen Sulfide in the Endocrine System. *Front. Endocrinol*. 2021; 12: 704620. DOI: 10.3389/fendo.2021.704620.
24. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *Journal of Molecular Biology*. 2017; 429 (4): 543-561. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.12.015.
25. Romero-Aguilar KS, Arciniega-Martínez IM, Farfán-García ED, Campos-Rodríguez R, Reséndiz-Albor AA, Soriano-Ursúa MA. Effects of boron-containing compounds on immune responses: review and patenting trends. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2019; 29 (5): 339-351. DOI: 10.1080/13543776.2019.1612368.
26. Gushcha SG, Strus OE, Nasibullin BA, Volyanskaya VS, Polshchakova TV, Badiuk NS. Study of the effectiveness of sapropel influence on experimental dermatosis. *PhOL–PharmacologyOnLine*. 2021; 2: 761-767.
27. Pavlovska I, Klavina A, Auce A, Vanadzins I, Silova A, Komarovska L, Silamikele B, Dobkevica L, Paegle L. Assessment of sapropel use for pharmaceutical products according to legislation, pollution parameters, and concentration of biologically active substances. *Sci Rep*. 2020 Dec 9; 10(1): 21527. DOI: 10.1038/s41598-020-78498-6.
28. Strus O, Babov K, Gushcha S, Polovko N, Nasibullin B, Polshchakova T. Toxicological and Biological Assessment of the Effect of Sapropel of the Prybych Lake during Cutaneous Application in Rats. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 Sep 10; 8(A):633-638. DOI:10.3889/oamjms.2020.4743.

Коваль Олександр Анатолійович,
кандидат медичних наук,
докторант кафедри анатомії, клінічної анатомії
та оперативної хірургії,
Буковинський державний медичний університет
Koval190488@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>
м. Чернівці, Україна

Хмара Тетяна Володимирівна,
доктор медичних наук, професор
кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича,
Буковинський державний медичний університет
khmara.tv.6@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>
м. Чернівці, Україна

Фетальна топографія нервів ліктьової ділянки

Актуальність. Розширення показань до хірургічних утручань на структурах ліктьової ділянки зумовлює необхідність цілеспрямованого вивчення індивідуальних та вікових особливостей іннервації шкіри ліктьової ділянки і капсули ліктьового суглоба.

Мета. З'ясувати джерела іннервації шкіри ліктьової ділянки і суглобової капсули ліктьового суглоба у плодів людини 4-10 місяців.

Методи. Макромікроскопічне дослідження проведено на препаратах верхніх кінцівок 26 плодів людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД).

Результати. У більшості досліджених плодів спостерігався класичний варіант топографії нервів ліктьової ділянки. Зазвичай іннервацію ліктьового суглоба здійснюють суглобові гілки середнього, ліктьового і променевого нервів. У плода 225,0 мм ТКД спостерігався атиповий варіант топографії лівого присереднього шкірного нерва передпліччя, що розгалужувався на 3 гілки: бічну, проміжну та присередню.

В одному випадку (плід 260,0 мм ТКД) виявлено зв'язок між присередньою гілкою правого м'язово-шкірного нерва та правим присереднім шкірним нервом плеча.

У плода 170,0 мм ТКД лівий присередній шкірний нерв плеча був відсутній, у цьому випадку чутливу іннервацію шкіри передньоприсередньої поверхні плеча забезпечував лівий присередній шкірний нерв передпліччя, що може свідчити про компенсаторний розвиток його гілок.

Висновки. У плодів людини встановлено варіабельність кількості та джерел походження гілок, що забезпечують іннервацію капсули ліктьового суглоба та шкіри ліктьової ділянки.

Вважаємо, що зона порушення чутливості при ураженні шкірних нервів плечової і ліктьової ділянок, і ділянки передпліччя, як правило, менша, ніж анатомічні території розповсюдження шкірних нервів, або їхніх гілок. Це пов'язано з тим, що окремі ділянки шкіри ліктьової ділянки отримують додаткову іннервацію від суміжних нервів – "зони перекриття".

Описані варіанти індивідуальної та вікової анатомічної мінливості нервів ліктьової ділянки у плодів людини сприятимуть удосконаленню хірургічної тактики проведення реконструктивних операцій при травматичних пошкодженнях довгих гілок плечового сплетення.

Ключові слова: ліктьова ділянка, плечове сплетення, ліктьовий суглоб, іннервація, плід, людина.

Koval Oleksandr Anatoliyovych, Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student of the Department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery, Bukovinian State Medical University, Koval190488@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9434-8213>, Chernivtsi, Ukraine

Khmara Tatiana Volodymyrivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Human Anatomy, Bukovinian State Medical University, khmara.tv.6@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>, Chernivtsi, Ukraine

Fetal topography of cubital region nerves

Background. The expansion of indications for surgical interventions on the structures of the elbow area is due to the need for a purposeful study of individual and age-related features of the innervation of the skin of the elbow region and the capsule of the elbow joint.

Objective is to find out the sources of innervation of the skin of the elbow region and the articular capsule of the elbow joint in human fetuses of 4-10 months.

Methods. A macromicroscopic study was carried out on preparations of the upper limbs of 26 human fetuses of 81.0-375.0 mm parietal-coccygeal length (PCL).

Results. In some of the examined fetuses, a classical version of the topography of the nerves of the ulnar region was observed. General innervation of the elbow joint is possible by the articular branches of the median, ulnar and variable nerves. An atypical version of the topography of the left medial cutaneous nerve of forearm was observed in a fetus of 225.0 mm PCL, which branched into three branches: lateral, intermediate, and median.

In one case (fetus 260.0 mm PCL), a connection between the right musculocutaneous nerve and the right medial cutaneous nerve of arm was detected. The left medial cutaneous nerve of arm was absent in a fetus of 170.0 mm PCL, in this case, the left median cutaneous nerve of the forearm provided sensitive innervation of the skin of the anteromedial surface of the shoulder, which may indicate compensatory development of its branches.

Conclusions. Variability of the amount and sources of origin of the branches providing innervation of the capsule of the elbow joint and the skin of the elbow region has been established in human fetuses.

We believe that the zone of impaired sensitivity in the case of damage to the cutaneous nerves of the shoulder and elbow areas, and areas of the forearm, as a rule, are smaller than the anatomical areas of distribution of the cutaneous nerves or their branches. It is because some areas of the skin of the elbow area support additional innervation from adjacent nerves – “overlap zones”.

The described variants of individual and age-related anatomical variability of the nerves of the ulnar region in human fetuses contribute to the improvement of surgical tactics for performing reconstructive operations in case of traumatic damage to the long branches of the brachial plexus.

Key words: elbow region, brachial plexus, elbow joint, innervation, fetus, human.

Вступ. Уроджена і набута патологія ліктьового суглоба (захворювання, травми, вогнепальні поранення тощо) трапляється досить часто, що зумовлено передусім складністю його анатомічної будови, специфічними особливостями біомеханіки, кровопостачання та іннервації [1].

При вогнепальних пораненнях превалюють поліструктурні травми, для яких, як правило, характерні ушкодження нервових стовбурів, судин, м'язових тканин і кісток [2]. Доведеним є той факт, що саме травма периферичних нервів визначає тяжкість поранення. Слід зазначити, що при вогнепальних пораненнях кінцівок у 9–25% випадків страждають периферичні нерви. Характеристики сучасної зброї визначають специфіку ушкоджень в умовах бойових дій, у тому числі й периферичних нервів [3]. Особливістю вогнепальних ушкоджень нервів є нерівномірність ураження в різних ділянках або на декількох рівнях у різних анатомічних ділянках, що диктує персоніфіковані підходи до лікування [4].

Важливою ознакою, яка вказує на ураження периферичних нервів, є наявність вазомоторних, секреторних та трофічних розладів. Інтенсивність цих розладів залежить від характеру ураження нерва і більш виражена при ураженні нервів, що мають у своєму складі велику кількість симпатичних волокон, наприклад серединного і ліктьового нервів. Вазомоторно-трофічні порушення відрізняються дифузністю – вони поширюються не тільки по ходу іннервації ураженого нерва, а й на всю кінцівку, а іноді й на здорову кінцівку [5, 6].

Актуальною проблемою дитячої травматології і ортопедії є родовий параліч верхньої кінцівки та його наслідки. При акушерському пошкодженні плечового сплетення спостерігається патологія ділянки ліктьового суглоба, яка складається із згинально-розгинальної контрактури, вивиху головки променевої кістки, пронаційної або супінаційної контрактури передпліччя [7, 8].

Зазначимо, що травми і вогнепальні поранення ліктьового суглоба потребують чіткого розуміння морфо-функціональних особливостей структур ліктьової ділянки за умов норми. Виконання первинно-хірургічної обробки, рання максимально можлива репозиція внутрішньосуглобових кісткових уламків, адекватна санація суглоба, стабільна фіксація основних фрагментів та раннє відновлення рухів й опороздатності при пошкодженні ліктьового суглоба ґрунтуються на всебічних знаннях джерел іннервації суглобової капсули ліктьового суглоба з урахуванням анатомічної мінливості нервів [9, 10].

Отже, розширення показань до хірургічних утручань на структурах ліктьової ділянки у новонароджених зумовлює необхідність цілеспрямованого вивчення особливостей іннервації шкіри ліктьової ділянки і капсули ліктьового суглоба у плодів людини [11, 12].

Метою роботи було з'ясування джерел іннервації шкіри ліктьової ділянки і суглобової капсули ліктьового суглоба у плодів людини 4–10 місяців.

Матеріал і методи дослідження. Макромікроскопічне дослідження проведено на препаратах верхніх кінцівок 26 плодів людини 81,0–375,0 мм тім'янокуприкової довжини (ТКД). Препарати плодів масою понад 500,0 г вивчали безпосередньо в Чернівецькому обласному дитячому патологоанатомічному бюро згідно договору про співпрацю. Для дослідження також використані препарати плодів з морфологічного музею Буковинського державного медичного університету. Дослідження проведено із дотриманням вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету порушено морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості досліджених плодів спостерігався класичний варіант топографії нервів ліктьової ділянки. Зазвичай іннервацію ліктьового суглоба здійснюють суглобові гілки серединного, ліктьового і променевого нервів.

У плодів людини до передньої поверхні капсули ліктьового суглоба, як правило, прямують від 1 до 3 суглобових гілок м'язово-шкірного нерва, які відгалужуються від нього у ділянці верхньої і середньої третин плечової ділянки. Слід зауважити, що суглобові гілки м'язово-шкірного нерва спочатку спрямовані паралельно або косо до волокон плечового м'яза. Далі суглобові гілки м'язово-шкірного нерва на рівні, або дещо вище, присереднього надвиростка плечової кістки огинають присередній край плечового м'яза і галузяться у межах середньої частини передньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба.

Під час з'ясування фетальної топографії нервів ліктьової ділянки ми відмітили, що суглобові гілки ліктьового нерва передусім забезпечують іннервацію передньої і задньої поверхонь суглобової капсули ліктьового суглоба, а також іннервацію останньої у ділянці присередніх передньої і задньої ліктьових борозен. Так, в іннервації передньої і задньої поверхонь

суглобової капсули ліктьового суглоба у досліджених плодів беруть участь 2-3 суглобові гілки ліктьового нерва, що відгалужуються від його стовбура в ділянці середньої або нижньої третин плечової ділянки. Суглобові гілки ліктьового нерва галузяться на гілки наступного порядку, йдуть каудально до ліктьового суглоба і орієнтовані паралельно до основного стовбура цього нерва. У деяких плодів людини у ділянці присереднього надвиростка плечової кістки або на 2,5-4,0 мм нижче від стовбура ліктьового нерва, чи від однієї з його м'язових гілок відходять 1-3 суглобові гілки, які перед вступом у суглобову капсулу ліктьового суглоба галузяться на тонесенькі гілки наступного порядку.

В іннервації верхніх відділів передньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба також беруть участь 1-3 суглобові гілки серединного нерва. Останні відходять від основного стовбура серединного нерва на межі середньої і нижньої третин плечової ділянки. До нижніх відділів передньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба переважно прямують 1-2 суглобові гілки, що відходять від стовбура серединного нерва, або від його м'язових гілок на рівні присереднього надвиростка плечової кістки. Суглобові гілки серединного нерва, як і суглобові гілки ліктьового нерва, перед вступом у суглобову капсулу ліктьового суглоба, в свою чергу, галузяться на досить тонесенькі гілки.

До бічних частин передньої поверхні і до задньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба прямують, як правило, 2-3 суглобові гілки променевого нерва.



Рис. 1. Структури лівої плечової і ліктьової ділянок плода 185,0 мм ТКД. Задня проекція.
Фото макропрепарату. Зб. 2,4^х:
1 – суглобова гілка променевого нерва;
2 – двоголовий м'яз плеча; 3 – триголовий м'яз плеча

Останні можуть відходити як від основного стовбура променевого нерва, так і від його м'язових гілок, або глибокої гілки променевого нерва.

У плода 185,0 мм ТКД після виходу лівого променевого нерва із лівого плечо-м'язового каналу від цього нерва відходила лише одна суглобова гілка до задньої поверхні капсули ліктьового суглоба (рис. 1).

При проведенні дослідження ми спостерігали деякі варіанти іннервації ліктьового суглоба у плодів людини. Варіювати можуть кількість суглобових гілок та безпосередньо топографія кожного з перерахованих нервів плечового сплетення як у плодів однієї вікової групи, так і у одного і того ж самого плода як на правій, так і лівій верхніх кінцівках (білатеральна асиметрія).

У плода 260,0 мм ТКД виявлено початок правих м'язово-шкірного, серединного, присереднього шкірного нерва передпліччя від присереднього пучка підключичної частини плечового сплетення. Слід зазначити, що м'язово-шкірний нерв на рівні середньої третини передньої плечової ділянки ділився на бічну та присередню гілки. При цьому, топографія бічної гілки м'язово-шкірного нерва відповідає бічному шкірному нерву передпліччя.

Присередня гілка м'язово-шкірного нерва розташовувалась попереду ліктьового нерва та прямувала у каудальному напрямку до присередньої передньої ліктьової борозни. На рівні середини правої ліктьової ямки виявлено зв'язок присередньої гілки правого м'язово-шкірного нерва з правим присереднім шкірним нервом плеча. Ділянкою іннервації останнього була шкіра передньої ліктьової ділянки. Бічна гілка м'язово-шкірного нерва проходила латерально від сухожилка двоголового м'яза плеча, далі прямувала по зовнішній поверхні плечо-променевого м'яза та забезпечувала іннервацію шкіри передньобічної поверхні верхньої та середньої третин передпліччя (рис. 2).

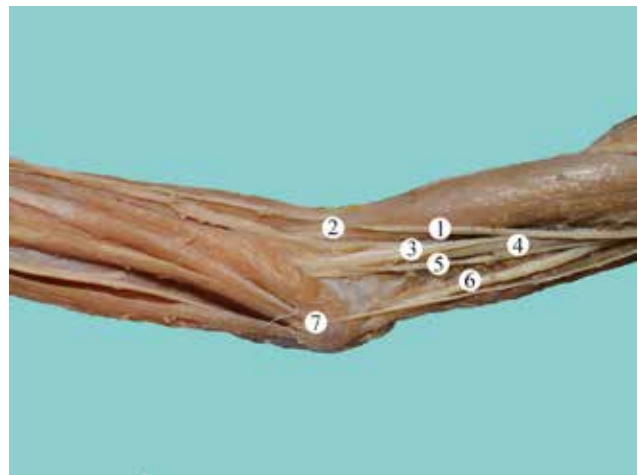


Рис. 2. Структури правої плечової і ліктьової ділянок плода 260,0 мм ТКД. Передня проекція.
Фото макропрепарату. Зб. 2,1^х:
1 – м'язово-шкірний нерв; 2 – бічна гілка м'язово-шкірного нерва; 3 – присередня гілка м'язово-шкірного нерва; 4 – серединний нерв; 5 – присередній шкірний нерв плеча; 6 – ліктьовий нерв; 7 – присередній шкірний нерв передпліччя

У даного плода не виявлено галуження присереднього шкірного нерва передпліччя на передню і задню гілки. Присередній шкірний нерв передпліччя розташовувався нижче ліктьового нерва та забезпечував іннервацію шкіри верхньої третини передньоприсередньої поверхні передпліччя. Іннервацію шкіри задньої поверхні передпліччя забезпечувала гілка променевого нерва – задній шкірний нерв передпліччя.

У більшості досліджених плодів задній шкірний нерв передпліччя брав свій початок від стовбура променевого нерва у нижній третині плечо-м'язового каналу на рівні середньої третини передпліччя між місцем прикріплення дельтоподібного м'яза і бічним надвиростком плечової кістки. Згодом задній шкірний нерв передпліччя пронизує фасцію плеча та іннервує шкіру задньої поверхні передпліччя.

У плода 225,0 мм ТКД спостерігався атиповий варіант топографії лівого присереднього шкірного нерва передпліччя. На межі середньої і нижньої третин лівої передньої плечової ділянки присередній шкірний нерв передпліччя розгалужувався на 3 гілки: бічну, проміжну та присередню. Бічна гілка присереднього шкірного нерва передпліччя брала участь в іннервації шкіри передньої ліктьової ділянки та верхньої третини шкіри передньобічної ділянки передпліччя. Проміжна гілка вище і медіальніше присереднього надвиростка плечової кістки розгалужувалась на 2 гілки наступного порядку, що забезпечували іннервацію передньої і присередньої поверхонь суглобової капсули ліктьового суглоба. Присередня гілка проходила позаду присереднього надвиростка плечової кістки до задньоприсередньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба. Слід зазначити, що також до передньоприсередньої поверхні суглобової капсули ліктьового суглоба прямувала гілка від серединного нерва, що брала свій початок від останнього на межі верхньої та середньої третин передньої плечової ділянки (рис. 3).

У плода 170,0 мм ТКД на рівні верхньої третини лівої передньої плечової ділянки від м'язово-шкірного нерва прямувала суглобова гілка до передньої поверхні капсули ліктьового суглоба. У даного плода не виявлено лівого присереднього шкірного нерва плеча, однак ділянку його іннервації охоплював присередній шкірний нерв передпліччя. Присередній шкірний нерв передпліччя брав свій початок від присереднього пучка підключичної частини плечового сплетення, у верхній третині плеча проходив паралельно серединному нерву, а на рівні середньої третини передньої плечової ділянки розгалужувався на дві гілки: присередню та бічну (рис. 4). Бічна гілка присереднього шкірного нерва на рівні нижньої третини плеча перетинала серединний нерв та прямувала до шкіри передньобічної поверхні передпліччя, забезпечуючи її іннервацію. Присередня гілка присереднього шкірного нерва передпліччя у передній ліктьовій ділянці галузилась на 4 гілки, які брали участь в іннервації передньоприсередньої поверхні капсули ліктьового суглоба та шкіри передньоприсередньої та задньої поверхонь передпліччя.

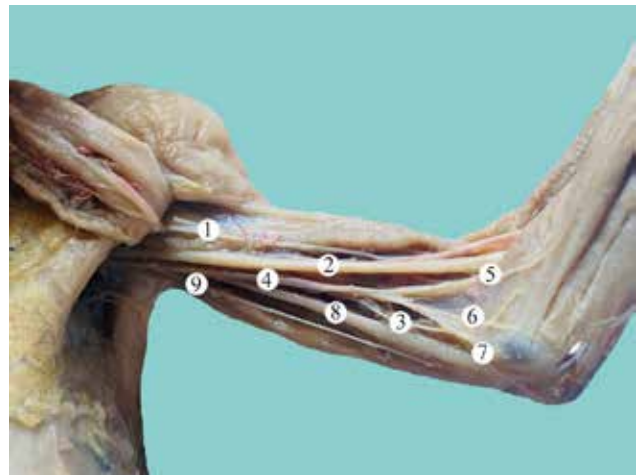


Рис. 3. Структури лівої плечової і ліктьової ділянок плода 225,0 мм ТКД. Передня проекція.

Фото макропрепарату. Зб. 2,3^х:

- 1 – м'язово-шкірний нерв; 2 – серединний нерв;
- 3 – суглобова гілка серединного нерва;
- 4 – присередній шкірний нерв передпліччя; 5 – бічна гілка присереднього шкірного нерва передпліччя;
- 6 – проміжна гілка присереднього шкірного нерва передпліччя; 7 – присередня гілка присереднього шкірного нерва передпліччя; 8 – ліктьовий нерв;
- 9 – присередній шкірний нерв плеча



Рис. 4. Структури лівої плечової і ліктьової ділянок плода 170,0 мм ТКД. Передня проекція. Фото макропрепарату. Зб. 2,7^х:

1 – м'язово-шкірний нерв; 2 – суглобова гілка м'язово-шкірного нерва; 3 – серединний нерв;

- 4 – присередній шкірний нерв передпліччя;
- 5 – бічна гілка присереднього шкірного нерва передпліччя; 6 – присередня гілка присереднього шкірного нерва передпліччя; 7 – ліктьовий нерв

Підсумок.

У плодів людини встановлено варіабельність кількості та джерел походження гілок, що забезпечують іннервацію капсули ліктьового суглоба та шкіри ліктьової ділянки. Також варіантним є походження нервів підключичної частини плечового сплетення, які забезпечують іннервацію структур ліктьової ділянки.

В одному випадку (плід 260,0 мм ТКД) виявлено зв'язок між присередньою гілкою правого м'язово-шкірного нерва та правим присереднім шкірним нервом плеча.

У плода 170,0 мм ТКД лівий присередній шкірний нерв плеча був відсутній, у цьому випадку чутливу іннер-

вацію шкіри передньоприсередньої поверхні плеча забезпечував лівий присередній шкірний нерв передпліччя, що може свідчити про компенсаторний розвиток його гілок.

Вважаємо, що зона порушення чутливості при ураженні шкірних нервів плечової і ліктьової ділянок, і ділянки передпліччя, як правило, менша, ніж анатомічні території розповсюдження шкірних нервів, або їхніх гілок. Це пов'язано з тим, що окремі ділянки шкіри ліктьової ділянки отримують додаткову іннервацію від суміжних нервів – “зони перекриття”.

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:

Коваль О.А. – ідея роботи, формулювання мети роботи, розробка концепції дослідження, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті;

Хмара Т.В. – загальне керівництво роботи, редагування тексту статті.

Описані варіанти індивідуальної та вікової анатомічної мінливості нервів ліктьової ділянки у плодів людини сприятимуть удосконаленню хірургічної тактики проведення реконструктивних операцій при травматичних пошкодженнях довгих гілок плечового сплетення.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого з'ясування фетальної анатомічної мінливості нервів підключичної частини плечового сплетення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Borzykh VO, Strafun OS, Vlasenko MO. Khirurhichne likuvannya poranenykh iz vohnepalnymy pronyknymy ushkodzhenniamy liktovoho suhloba. *Ortopediya, travmatolohiya u protezyrovanye*. 2018;1:29-33. doi: 10.15674/0030-59872018129-33
2. Zarutskyi YaL, Tkachenko AYe. Osoblyvosti nadannia khirurhichnoi dopomohy pid chas antyterorystychnoi operatsii. *Viiskova medytsyna Ukrainy*. 2015;15(1):35-40.
3. Strafun SS, Haiovykh VV, Haiovykh IV. Likuvannya poshkodzhennykh nerviv kintsivok u rezultati vohnepalnykh poranen. *Visnyk travmatolohii, ortopedii ta protezuvannia*. 2015;2:16-21.
4. Strafun SS, Borzykh NO, Haiko OH, Borzykh OV, Haiovykh VV, Tymbaliuk YaV. Priorytetni napriamky khirurhichnoho likuvannia khvorykh z urazhenniam peryferychnykh nerviv verkhnoi kintsivky pry polistrukturnykh ushkodzhenniakh. *Travma*. 2018;19(3):75–80. doi: 10.22141/1608-1706.3.19.2018.136410Stucky CL, Mikesell AR. Cutaneous pain in disorders affecting peripheral nerves. *Neurosci Lett*. 2021;765:136233. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030439402100611X?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.neulet.2021.136233
5. Smania N, Berto G, La Marchina E, Melotti C, Midiri A, Roncari L, et al. Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012;48(3):483-506.
6. da Cunha MR, Dias AAM, de Brito JM, da Silva Cruz C, Silva SK. Anatomical study of the brachial plexus in human fetuses and its relation with neonatal upper limb paralysis. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2020[cited 2022 Sep 20];18:eAO5051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6980293/pdf/2317-6385-eins-18-eAO5051.pdf> doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5051
7. Giddins G. Discussions About Obstetric Brachial Plexus Injuries. *Hand Clin*. 2022;38(3):329-35. doi: 10.1016/j.hcl.2022.02.006
8. Midtgaard KS, Ruzbarsky JJ, Hackett TR, Viola RW. Elbow Fractures. *Clin Sports Med*. 2020;39(3):623-36. doi: 10.1016/j.csm.2020.03.002
9. Goldflam K. Evaluation and treatment of the elbow and forearm injuries in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2015;33(2):409-21. doi: 10.1016/j.emc.2014.12.010
10. Anderson TB, Bordoni B. *Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Forearm Nerves* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021[cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554514/>
11. Khmara TV, Shevchuk KZ, Kozariichuk NIa, Boichuk OM, Stefak YaP. Osoblyvosti innervatsii kapsuly liktovoho suhloba u plodiv liudyny. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2018;3(6):73-6. doi: 10.26693/jmbs03.06.073

Комар Тетяна Василівна,
асистент кафедри патологічної анатомії,
Буковинський державний медичний університет
komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-2525-562X>
м. Чернівці, Україна

Хмара Тетяна Володимирівна,
доктор медичних наук,
професор кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича,
Буковинський державний медичний університет
khmara.tv.6@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>
м. Чернівці, Україна

Анатомічна мінливість підшкірних вен нижньої кінцівки у плодів людини

Актуальність. Новітні малоінвазивні методи кардинально змінили клінічний ландшафт хірургії варикозного розширення вен, скоротили час відновлення після операції. Всі ці зміни стали можливими завдяки невинному поглибленню знань про топографо-анатомічні особливості великої та малої підшкірних вен у різні періоди онтогенезу людини.

Мета. З'ясувати топографо-анатомічні взаємовідношення великої та малої підшкірних вен у плодів людини 4-8 місяців.

Методи. Дослідження проведено на препаратах нижніх кінцівок 26 плодів людини 81,0-310,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку кісткових, фасціальних-м'язових і судинно-нервових структур нижніх кінцівок за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії.

Результати. У плодів людини 4-8 місяців велика підшкірна вена проходить безпосередньо під фасцією гомілки, частково у підшкірній клітковині, оскільки формування останньої на цій стадії онтогенезу ще продовжується. У більшості досліджених плодів спостерігався класичний варіант топографії великої та малої підшкірних вен правої і лівої нижніх кінцівок. У деяких випадках виявлено варіабельність кількості приток підшкірних вен, додаткові підшкірні вени, різноманітні анастомози між додатковими та великою і малою підшкірними венами. Найбільш цікавими, з нашої точки зору, були анатомічні варіанти підшкірних вен гомілкової ділянки у плодів 180,0, 195,0, 220,0 і 265,0 мм ТКД.

Висновки. У плодів людини встановлено анатомічну мінливість підшкірних вен нижніх кінцівок, яка характеризується варіабельністю форми, топографії і білатеральною асиметрією приток великої і малої підшкірних вен та формування венозних анастомозів. В одному випадку виявлена ліва передня додаткова підшкірна вена і у двох плодів ліва задня додаткова підшкірна вена.

Співпаданню топографії підшкірних вен правої і лівої нижніх кінцівок відзначено у 87,5% плодів. Істотних статевих відмінностей у топографії великої та малої підшкірних вен у плодів людини не виявлено.

Виявлені варіанти фетальної топографії великої і малої підшкірних вен важливі для правильної інтерпретації даних флебографічних досліджень та індивідуального вибору найбільш раціонального способу оперативного втручання.

Ключові слова: велика підшкірна вена, мала підшкірна вена, анатомічна мінливість, плід, людина.

Komar Tetiana Vasylivna, Assistant at the Department of Pathomorphology, Bukovinian State Medical University, komar.tetiana.ls14@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2525-562X>, Chernivtsi, Ukraine

Khmara Tatiana Volodymyrivna, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Human Anatomy, Bukovinian State Medical University, khmara.tv.6@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8023-5181>, Chernivtsi, Ukraine

Anatomical variability of superficial veins of the lower limb in human fetuses

Background. Modern minimally invasive methods have radically changed the clinical landscape of varicose vein surgery and shortened recovery time after surgery. All these changes became possible thanks to the constant deepening of knowledge about the topographical and anatomical features of the great and small saphenous veins in different periods of human ontogenesis.

Objective is to find out the topographical and anatomical relationships of the great and small saphenous veins in human fetuses of 4-8 months.

Methods. The research was carried out on preparations of the lower extremities of 26 human fetuses of 81.0-310.0 mm parietal-coccygeal length (PCL) without external signs of anatomical deviations or anomalies in the development of bone, fascial-muscular, and vascular-nervous structures of the lower extremities using macromicroscopic preparation, injection of vessels and morphometry.

Results. In human fetuses of 4-8 months, the great saphenous vein passes directly under the fascia of the lower leg, partly in the subcutaneous tissue, since the formation of the latter is continuing at this stage of ontogenesis. In the majority of the examined fetuses, a classical version of the topography of the great and small saphenous veins of the right and left lower limbs was observed. In some cases, variability in the number of inflows of superficial veins, additional saphenous veins, and various anastomoses between additional and great and small saphenous veins was revealed. The most interesting, from our point of view, were the anatomical variants of the superficial veins of the lower limb in fetuses of 180.0, 195.0, 220.0, and 265.0 mm PCL.

Conclusions. In the fetal stage of human ontogenesis, the anatomical variability of the superficial veins of the lower limbs was established, which is characterized by the variability of the shape, topography, and bilateral asymmetry of the inflows of the great and small saphenous

veins and the formation of venous anastomoses. In one case, a left anterior additional saphenous vein was detected, and in two fetuses, a left posterior additional saphenous vein was detected.

The coincidence of the topography of the subcutaneous veins of the right and left lower extremities was noted in 87.5% of the fetuses. Significant gender differences in the topography of the large and small subcutaneous veins in human fetuses were not found.

The revealed variants of the fetal topography of the great and small saphenous veins are important for the correct interpretation of phlebographic research data and the individual strategy of the most rational method of surgical intervention.

Key words: great saphenous vein, small saphenous vein, anatomical variability, fetus, human.

Вступ. З давніх-давен анатомічні варіанти підшкірних вен нижньої кінцівки привертала увагу лікарів і анатомів. Ще давньоарабські лікарі використовували дистальну частину великої підшкірної вени для кровопускання і називали її «vena ad cavillas», а проксимальну частину вени називали «el safin», або «прихованою», та вважали її непридатною для медичних маніпуляцій. Однак, певна етимологічна плутанина грецьких і арабських термінів існувала століттями. Це спонукало анатомів, лікарів і хірургів до розширення існуючих на той час анатомічних даних. Підшкірна вена – це «глибока» поверхнева вена. Першим, хто використав термін «saphena» у своєму трактаті «Канон лікарської науки» був Авіценна. Лише у 1310 році цей термін згадується у праці європейського лікаря Бенчівенні [1]. На Міжнародному консенсусі номенклатури вен нижніх кінцівок, який опублікований ще у 2002 році, було запропоновано використовувати чіткі описові назви для поверхневих, глибоких і пронизних (перфорантних) вен нижніх кінцівок, уникаючи епонімів [2]. Проте, через варіантні особливості топографії великої та малої підшкірних вен їх опис та ідентифікація залишаються складними для клініцистів [3, 4].

Вважається, що всі поверхневі вени нижньої кінцівки проходять безпосередньо під шкірою у підшкірній жировій клітковині. Однак у дорослих велика підшкірна вена розташовується глибоко у підшкірній жировій клітковині, прикріплюючись за допомогою сполучної пластинки до глибокої м'язової фасції, яка власне відокремлює її від поверхневих шарів підшкірної клітковини. Притоки великої підшкірної вени розташовані поверхнево, саме ці вени помітні на поверхні нижньої кінцівки, навіть якщо вони не варикозно розширені. На сьогодні особливості будови великої та малої шкірних вен та їхніх приток можна ідентифікувати за допомогою ультразвукового сканування з використанням чітко визначених анатомічних маркерів [5].

Велику та малу підшкірні вени часто використовують як матеріал для шунтування та трансплантації. Однак, трансплантати поверхневих вен нижніх кінцівок іноді непридатні для здійснення оперативних утручань через певні анатомічні варіанти [6]. Зокрема, у літературі [7] трапляються дані про досить широкий діапазон подвоєння великої підшкірної вени – від 1% до 20%.

Не менш важливим є з'ясування індивідуальної анатомічної мінливості поверхневих вен нижньої кінцівки для підбору оптимальної лікарської тактики у випадку різного виду травм. Серед причин механічних ушкоджень нижніх кінцівок переважають дорожньо-транспортні пригоди – 94% випадків. Серед інших: це побутові – 4,2%, виробничі – 0,9% та спортивні – 0,9% травми [8]. У теперішній час зростає кількість бойових травм нижніх кінцівок, зумовлених вогнепальними та вибуховими пораненнями [9].

Хірургічне лікування варикозного розширення вен є чи не найпоширенішим видом планових загальних оперативних утручань. У своїй історії хірургія варикозно-розши-

рених вен удосконалювалась від простого перев'язування сафено-феморального з'єднання чи видалення великих підшкірних вен до малоінвазивних процедур, таких як пінна склеротерапія, радіочастотна абляція та внутрішньовенна лазерна терапія [10]. Новітні малоінвазивні методи кардинально змінили клінічний ландшафт хірургії варикозного розширення вен, скоротили час відновлення після операції. Всі ці зміни стали можливими завдяки невпинному поглибленню знань про топографо-анатомічні особливості великої та малої підшкірних вен у різні періоди онтогенезу людини. Проте, у літературі наявні одиничні відомості щодо варіантів топографії поверхневих вен нижньої кінцівки у плодів людини [11, 12].

Мета дослідження. З'ясувати топографо-анатомічні взаємовідношення великої та малої підшкірних вен у плоді людини 4-8 місяців.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на препараті нижніх кінцівок 26 плодів людини 81,0-310,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень чи аномалій розвитку кісткових, фасціально-м'язових і судинно-нервових структур нижніх кінцівок за допомогою макромікроскопічного препарування, ін'єкції судин та морфометрії.

Анатомічне дослідження проведено із дотриманням вимог біоетики і основних положень Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та з урахуванням методичних рекомендацій МОЗ України «Порядок вилучення біологічних об'єктів від померлих осіб, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі та патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018 р.). Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету порушень морально-правових норм при проведенні медичних наукових досліджень не виявлено.

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості досліджених плодів спостерігався класичний варіант топографії великої та малої підшкірних вен правої і лівої нижніх кінцівок. У деяких плодів виявлено варіабельність кількості приток підшкірних вен, додаткові підшкірні вени, різноманітні анастомози між додатковими та великою і малою підшкірними венами. Найбільш цікавими, з нашої точки зору, були анатомічні варіанти підшкірних вен гомілкової ділянки у плодів 180,0, 195,0, 220,0 і 265,0 мм ТКД.

У плодів людини 4-8 місяців велика підшкірна вена проходить безпосередньо під фасцією гомілки, частково у підшкірній клітковині, оскільки формування останньої на цій стадії онтогенезу ще продовжується. У гомілковій ділянці велика підшкірна вена прямує вздовж присереднього краю великогомілкової кістки та приймає поверх-

неві вени з передньоприсередньої поверхні гомілки. У колінній ділянці велика підшкірна вена огинає позаду присередній виросток стегнової кістки, розміщується ззовні від кравецького м'язу, і переходить на передньоприсередню поверхню стегна. У ділянці підшкірного розтвору велика підшкірна вена повертає вглиб крізь дірчасту фасцію, огинає нижній ріг серпоподібного краю підшкірного розтвору і впадає у стегнову вену з передньоприсередньої її сторони.

Зазвичай, велика підшкірна вена є продовженням присередньої крайової вени. У плода 195,0 мм ТКД ліва велика підшкірна вена утворена трьома притоками присередньої крайової вени, яка, в свою чергу, є продовженням тильної венозної сітки стопи. У ділянці гомілки велика підшкірна вена представлена основним стовбуром, довжиною 43,0 мм. На рівні переходу гомілкової ділянки у колінну від основного стовбура великої підшкірної під кутом 45° бере свій початок задня додаткова підшкірна вена, яка анастомозує з малою підшкірною веною (рис. 1). У задню додаткову підшкірну вену впадають пронизні вени присередньої поверхні гомілки.



Рис. 1. Поверхневі вени лівої гомілкової ділянки плода 195,0 мм ТКД. Присередня проекція. Фото макропрепарату. Зб. 2,1^а:

Примітки: 1 – велика підшкірна вена; 2 – задня додаткова підшкірна вена; 3 – мала підшкірна вена; 4 – присередня крайова вена; 5 – тильна венозна сітка стопи

У плода 220,0 мм ТКД у формуванні лівої передньої додаткової підшкірної вени брали участь притоки бічної та присередньої крайових вен. Останні прямували з відповідного краю стопи і на межі нижньої і середньої третин гомілки утворювали передню додаткову підшкірну вену. Велика підшкірна вена у своїй початковій частині анастомозувала з присередньою крайовою веною та прямувала вгору над присередньою кісточкою великогомілкової кістки (рис. 2).



Рис. 2. Поверхневі вени лівої передньої гомілкової ділянки плода 220,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,3^а:

Примітки: 1 – велика підшкірна вена; 2 – передня додаткова підшкірна вена; 3 – присередня крайова вена; 4 – бічна крайова вена.

У плода 265,0 мм ТКД виявлено асиметрію топографії підшкірних вен правої та лівої нижніх кінцівок. Права мала підшкірна вена походить від бічної крайової вени, в той час як в інших плодів мала підшкірна вена починалася від бічної тильної плеснової вени. У ділянці верхньої та середньої третин гомілки права мала підшкірна вена приймала численні дрібні притоки і на рівні нижнього кута підколінної ямки анастомозувала з великою підшкірною веною. На лівій нижній кінцівці у даного плода виявлено задню додаткову підшкірну вену (рис. 3). Ліва мала підшкірна вена на рівні середньої третини задньої гомілкової ділянки не тільки приймала численні протоки, але й утворювала два анастомози з задньою додатковою підшкірною веною.

У плода 180,0 мм ТКД виявлено подвоєння лівої малої підшкірної вени. При чому, присередня та бічна малі підшкірні вени були продовженням бічної крайової вени. Обидві вени огинали позаду бічну кісточку, збоку від п'яtkового сухожилка та займали центральне положення на задній поверхні гомілки. На рівні нижньої третини гомілки присередня та бічна малі підшкірні вени розміщувалися між тонкими пластинками фасції гомілки, оскільки підшкірна клітковина представлена була лише одиничними осередками (рис. 4). У підколінній ямці присередня та бічна малі підшкірні вени пронизували фасцію і впадали у підколінну вену.

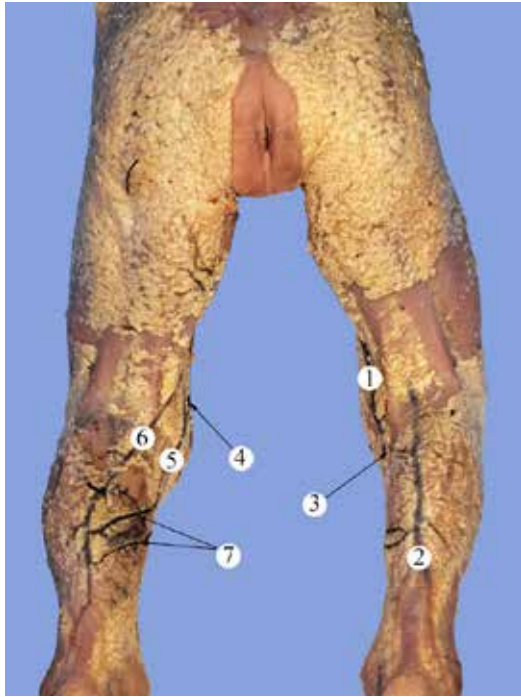


Рис. 3. Поверхневі вени правої та лівої нижніх кінцівок плода 265,0 мм ТКД. Задня проекція. Фото макропрепарату. Зб. 1,8^х:

Примітки: 1 – права велика підшкірна вена; 2 – права мала підшкірна вена; 3 – анастомоз між правими малою та великою підшкірними венами; 4 – ліва велика підшкірна вена; 5 – ліва задня додаткова підшкірна вена; 6 – ліва мала підшкірна вена; 7 – анастомози між лівими малою та задньою додатковою підшкірними венами

Підсумок.

У плодовому періоді онтогенезу людини встановлено анатомічну мінливість підшкірних вен нижніх кінцівок, яка характеризується варіабельністю форми, топографії і білатеральною асиметрією приток великої і малої підшкірних вен та формування венозних анастомозів. В одному випадку виявлена ліва передня додаткова підшкірна вена і у двох плодів ліва задня додаткова підшкірна вена.

Співпадання топографії підшкірних вен правої і лівої нижніх кінцівок відзначено у 87,5% плодів. Істотних ста-

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження засвідчує потребу подальшого з'ясування фетальної анатомічної мінливості підшкірних вен нижньої кінцівки.

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:

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

Хмара Т.В. – загальне керівництво роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Caggiati A, Bergan JJ. The saphenous vein: derivation of its name and its relevant anatomy. J Vasc Surg. 2002;35(1):172-5. doi: 10.1067/mva.2002.118826
 2. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. J Vasc Surg. 2002;36(2):416-22. doi: 10.1067/mva.2002.125847

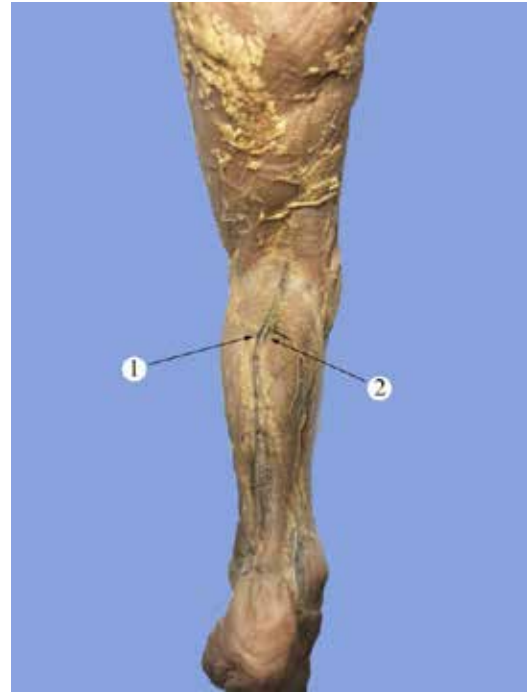


Рис. 4. Поверхневі вени лівої задньої гомілкової ділянки плода 180,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,4^х:

Примітки: 1 – бічна мала підшкірна вена; 2 – присередня мала підшкірна вена

твих відмінностей у топографії великої та малої підшкірних вен у плодів людини не виявлено.

Описані різні топографічні варіанти утворення великої підшкірної вени, подвоєння малої підшкірної вени, а також внутрішньо- і міжсистемні венозні анастомози поверхневих вен нижніх кінцівок дозволять хірургам визначити обсяг первинного хірургічного втручання при варикозній хворобі і анатомічно оцінити можливості розвитку рецидивів. Виявлені варіанти фетальної топографії великої і малої підшкірних вен важливі для правильної інтерпретації даних флебографічних досліджень та індивідуального вибору найбільш раціонального способу оперативного втручання.

3. Campbell B. The saphenous veins--great and small or long and short? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(6):744-5. doi: 10.1016/j.ejvs.2006.08.003
4. Packiriswamy V, Nayak SB. Saphenous Ladder Formed by Almost Completely Duplicated Great Saphenous Vein. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2020;18(69):99-101.
5. Cirocchi R, Henry BM, Rambotti M, Tomaszewski KA, Cappelli M, Vettorello G, et al. Systematic review and meta-analysis of the anatomic variants of the saphenofemoral junction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(1):128-38. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.06.006
6. Maruyama Y, Imura H, Nitta T. Saphenous vein characteristics evaluated using three-dimensional contrastless computed tomography before coronary artery bypass grafting. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;69(3):444-50. doi: 10.1007/s11748-020-01457-5
7. Kockaert M, de Roos KP, van Dijk L, Nijsten T, Neumann M. Duplication of the great saphenous vein: a definition problem and implications for therapy. *Dermatol Surg.* 2012;38(1):77-82. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02154.x
8. Sokol VK, Sokol KM, Kolesnichenko VA. Features of mechanical injuries of the lower extremities according to a forensic medical examination: a retrospective analysis. *Wiad Lek.* 2020;73(6):1189-93. doi: 10.36740/WLek202006121
9. Ignatiadis IA, Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Polyzois VD, Tsiampa VA, Arapoglou DK, et al. Gunshot and blast injuries of the extremities: a review of 45 cases. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(2):295-305. doi: 10.1007/s00590-018-2350-4
10. van den Bremer J, Moll FL. Historical overview of varicose vein surgery. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(3):426-32. doi: 10.1016/j.avsg.2009.07.035
11. Kurobe N, Hakkakian L, Chahim M, Delmas V, Vekemans M, Uhl JF. Three-dimensional reconstruction of the lower limb's venous system in human fetuses using the computer-assisted anatomical dissection (CAAD) technique. *Surg Radiol Anat.* 2015;37(3):231-8. doi: 10.1007/s00276-014-1350-2
12. Khmara TV, Hryhorieva PV, Ryznychuk MA, Drachuk VM, Stelmakh GYa. Fetal variant anatomy of great saphenous vein. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2020;55(2):206-14. doi: 10.31688/ABMU.2020.55.2.01

Тхоревський Олексій Валентинович,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри анестезіології та реаніматології,

Українська військово-медична академія

biber@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-9678-3112>

м. Київ, Україна

Розвінчання міфів лікування гострої гіперкаліємії

У статті наведено огляд світових даних про сучасні підходи до лікування пацієнтів з гіперкаліємією за принципами доказової медицини.

Гіперкаліємія є досить поширеним і потенційно смертельно небезпечним станом, який торкається мільйонів людей протягом усього їхнього життя. Незважаючи на поширеність та тяжкість цього стану, не існує консенсусних рекомендацій щодо лікування гіперкаліємії. Автори зазначили, що стандартний підхід, ймовірно, покращив би результати. Ще більше ускладнює ситуацію те, що немає навіть універсального визначення гіперкаліємії. Історично склалося так, що підходи до лікування гострої гіперкаліємії ґрунтувалися на трьох концепціях: «стабілізація» порога деполяризації серця, внутрішньоклітинне зменшення сироваткового калію та усунення загального калію в організмі. Терміновість цих дій часто визначається результатами ЕКГ, оскільки небезпечні для життя дизритмії можуть виникати у широкому діапазоні концентрацій калію у сироватці крові. Через складний характер проспективної оцінки стану, що загрожує життю, багато цих ідей закріпилися в поколіннях, незважаючи на невиваженість доказів на їхню підтримку.

Мета. Провести огляд інформаційних джерел, присвячених сучасним підходам до ведення пацієнтів з гострою гіперкаліємією, сучасної діагностики, сучасних протоколів лікування з метою встановлення оптимальних методів лікування хворих, профілактики ускладнень та якнайшвидшого відновлення та опрацювання рекомендацій українською мовою.

У статті наведено короткий огляд найбільш значущих помилок, що зустрічаються у невідкладній допомозі при гіперкаліємії, розглядаються наявні наразі літературні дані та обговорюються практичні аспекти кількох методів лікування гіперкаліємії. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. В статті розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних. Наприкінці кожного розділу наводяться рекомендації з відкритих джерел, які допоможуть лікарям швидкої допомоги, терапевтам, нефрологам, анестезіологам зробити безпечний та ефективний вибір при лікуванні гострої гіперкаліємії.

Висновок. Гіперкаліємія є поширеним та потенційно небезпечним для життя електролітним порушенням. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. В статті розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних.

Ми рекомендуємо лікарям продовжувати оцінювати існуючі дані та приймати рішення про лікування, ґрунтуючись на балансі між потенційною користю та шкодою кожного з цих втручань.

Ключові слова: гіперкаліємія, інтенсивна терапія, алгоритми лікування.

Tkhorevskiyi Oleksii Valentynovych, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, UMMA, *biber@ukr.net*, <https://orcid.org/0000-0002-9678-3112>, Kyiv, Ukraine

Debunking the myths of acute hyperkalemia treatment

The article provides an overview of the world data on modern approaches to the treatment of patients with hyperkalemia according to the principles of evidence-based medicine.

Hyperkalemia is a common and potentially fatal condition that affects millions of people throughout their lives. Despite the prevalence and severity of this condition, there are no consensus recommendations for the treatment of hyperkalemia. The authors noted that a standard approach would likely improve outcomes. Further complicating the situation is that there is not even a universal definition of hyperkalemia. Historically, approaches to the treatment of acute hyperkalemia have been based on three concepts: «stabilization» of the cardiac depolarization threshold, intracellular displacement of serum potassium, and elimination of total potassium in the body. The urgency of these actions is often determined by ECG findings, as life-threatening dysrhythmias can occur over a wide range of serum potassium concentrations. Because of the difficult nature of prospectively assessing a life-threatening condition, many of these ideas have been entrenched for generations despite a lack of evidence to support them.

Objective. To review information sources devoted to modern approaches to the management of patients with acute hyperkalemia, modern diagnostics, modern treatment protocols in order to establish optimal methods of treatment of patients, prevention of complications and early recovery and development of recommendations in Ukrainian.

The article provides a brief overview of the most significant errors encountered in emergency care in hyperkalemia, reviews the currently available literature and discusses the practical aspects of several methods of hyperkalemia treatment. Misconceptions and disagreements about its treatment have led to controversial treatment strategies. The article reviews four of the most common myths and provides recommendations based on the interpretation of the available data. At the end of each section, recommendations from open sources are provided to help emergency physicians, internists, nephrologists, and anesthesiologists make safe and effective choices in the treatment of acute hyperkalemia.

Conclusion. Hyperkalemia is a common and potentially life-threatening electrolyte disorder. Misconceptions and disagreements about its treatment have led to controversial treatment strategies. This article reviews four of the most common myths and provides recommendations based on the interpretation of the available evidence.

We recommend that clinicians continue to evaluate the available evidence and make treatment decisions based on the balance between the potential benefits and harms of each of these interventions.

Key words: hyperkalemia, intensive care, treatment algorithms.

Вступ. Гіперкаліємія – потенційно небезпечно для життя порушення електролітного балансу, з яким щорічно пов'язано понад 800 000 звернень до відділення невідкладної допомоги [1]. Вона стосується 2,6-2,7% населення США у певний період їхнього життя та асоціюється з вищими витратами на охорону здоров'я та підвищеною смертністю [2-4]. Існує безліч хибних думок щодо варіантів лікування гіперкаліємії, і, як наслідок, існує значна незлагодженість на практиці. Нещодавня оцінка практичних методів лікування показала, що в жодному з 14 досліджених місць не було визначено інструкцію з лікування гіперкаліємії, і загалом використовувалося 43 різних комбінації методів лікування [5]. Автори зазначили, що стандартний підхід, ймовірно, покращив би результати, однак єдиного затвердженого стандарту наразі немає. Ще більше ускладнює ситуацію те, що немає навіть універсального визначення гіперкаліємії [6]. Історично склалося так, що підходи до лікування гострої гіперкаліємії ґрунтувалися на трьох концепціях: «стабілізація» порога деполяризації серця, внутрішньоклітинне зміщення сироваткового калію та усунення загального калію в організмі. Терміновість цих дій часто визначається результатами ЕКГ, оскільки небезпечні для життя дизритмії можуть виникати у широкому діапазоні концентрацій калію у сироватці крові. Через складний характер проспективних оцінок стану, що загрожує життю, багато цих благонамірених ідей закріпилися в поколіннях, незважаючи на невиважені докази на їхню підтримку. Тут розглянемо деякі з найбільш важливих міфів та хибних думок, що стосуються лікування гострої гіперкаліємії.

1.1. Міф № 1: Кайексалат безпечний та корисний

Полістиролсульфонат натрію (ПСС), широко відомий під торговою назвою кайексалат, вже давно пропагується як невід'ємна частина невідкладної допомоги при гіперкаліємії [7]. Полістиролсульфонат натрію - це катіонообмінна смола, що призначається перорально або ректально, яка діє шляхом зв'язування іонів калію до того, як смола виводиться з організму. У середньому люди споживають 90 мекв харчового калію на день, тоді як товста кишка виділяє близько 5 мекв калію на день. Теоретично, ПСС може пов'язувати цей калій, проте не існує добре спланованих досліджень, які оцінюють точне місце дії або кількість калію, що зв'язується ПСС.

1.1.1. Ефективність

Полістиролсульфонат натрію був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) у 1958 році після публікації серії випадків з п'яти пацієнтів, і у 1961 році були опубліковані результати двох невеликих досліджень, куди входили 42 пацієнти, які продемонстрували зниження рівня калію у сироватці крові у пацієнтів, які отримували ПСС на додаток до низькокалійної або безкалійної дієти [8, 9,10]. Важливо відзначити, що у цих дослідженнях не мали контрольної групи або статистичного аналізу, оскільки FDA не вимагало цих компонентів для виведення нового препарату на ринок [11]. За шістьдесят років з моменту появи ПСС було опубліковано лише чотири рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які

оцінюють ефективність ПСС для зниження рівня калію в сироватці крові [11], і лише одне з них показало статистично важливе зниження через сім днів [12-15]. За цей період більшість з понад двадцяти обсерваційних досліджень показали невелике зниження (<1 мекв/л) рівня калію в сироватці крові через 24 год. [16]. У 2005 році Кокранівський огляд спеціально оцінював невідкладне лікування гіперкаліємії і дійшов висновку, що ПСС не ефективний для зниження рівня калію в сироватці крові протягом чотирьох годин і не повинен використовуватися для лікування гострої гіперкаліємії [17].

У 2015 році був проведений другий Кокранівський огляд [18] і у 2020 році третій Кокранівський огляд для оцінки переваг препаратів, що зв'язують калій, знову виявив невиваженість високоякісних досліджень на підтримку їхнього застосування у амбулаторних пацієнтів з хронічною хворобою нирок [19]. Однак автори відзначають, що нові калійзв'язуючі препарати, такі як патіромер та цирконієвий циклосилікат натрію, можуть ефективно знижувати рівень калію в сироватці крові без тих самих ризиків, що і ПСС.

1.1.2. Шкода

Не тільки відсутні докази на користь використання ПСС при лікуванні гіперкаліємії, але є дані, які вказують на те, що він може завдати шкоди. Фактично, у 2011 році FDA додало попередження, яке підкреслює зв'язок між ПСС і некрозом товстої кишки, особливо при використанні з сорбітом. Нещодавне популяційне когортне дослідження 20020 осіб продемонструвало 1,9-кратне збільшення ризику госпіталізації через несприятливі шлунково-кишкові (ШКТ) випадки протягом тридцяти днів після початкового призначення препарату [20]. Більш того, в оновленій версії Американської асоціації серця від 2020 року рекомендації щодо серцево-легеневої реанімації, використання ПСС тепер не схвалюється через недостатню ефективність та ризик ішемії кишківника [21]. Крім того, кожен 15 г ПСС містять 1500 мг натрію, що може погано переноситися пацієнтами із серцевою недостатністю або іншими станами. Фактично, у пацієнтів з переважанням об'ємом, використання ПСС може бути пов'язане з подальшим збільшенням об'єму та погіршенням серцевої недостатності, оскільки він також працює шляхом обміну калію на натрій у кишківнику [22].

Рекомендація: У зв'язку з потенційною шкодою та недостатньою ефективністю ПСС не повинні рутинно включатися у лікування гострої гіперкаліємії.

1.2. Міф № 2: Лактований розчин Рінгера проти-показаний при гіперкаліємії

Лактований розчин Рінгера (ЛР) - це збалансований по рН кристалоїдний розчин, який містить 130-131 мекв/л натрію, 109-110 мекв/л хлориду, 4-5 мекв/л калію, 28-29 мекв/л лактату і 2- 3 мекв/л кальцію. На відміну від цього, 0,9% хлорид натрію, або «нормальний фізрозчин» (НФ), кристалоїдний розчин, що не збалансований по рН, містить 154 мекв/л натрію та хлориду.

Ніколи не було остаточно доведено, що ЛР викликає або погіршує гіперкаліємію, проте його часто уникають у пацієнтів з гіперкаліємією через побоювання, що невелика кількість калію міститься в ЛР, тоді як 0,9% натрію хлорид його не містить. Важливо відзначити,

що два нещодавні великі рандомізовані контрольні дослідження, в яких порівнювалися рН-збалансовані кристалоїди та ЛР у некритично хворих і тяжкохворих пацієнтів, не виявили суттєвої різниці у рівні калію в сироватці крові через кілька днів після надходження [23,24]. Крім того, у пацієнтів з гіперкаліємією сироваткова концентрація калію за визначенням вище, ніж концентрація калію в ЛР. Оскільки об'єм розподілу калію більший, ніж об'єм позаклітинної рідини, введення ЛР, концентрація калію в якому близька до нормальної, практично не впливає на концентрацію калію в сироватці крові. [25].

Крім того, існують метаболічні причини, за якими ЛР може бути кращою реанімаційною рідиною порівняно з НФ у деяких пацієнтів із гіперкаліємією. Scheingraber та ін. показали, що введення НФ достовірно асоціюється з гіперхлоремічним метаболічним ацидозом при оперативних втручаннях навіть помірної тривалості [26]. Теоретично підвищений позаклітинний хлорид змушує бікарбонат всмоктуватися внутрішньоклітинно для підтримки іонного балансу. Це зменшує доступний бікарбонат для буферизації крові, що призводить до метаболічного ацидозу без іонного розриву, який, як було показано, посилює гіперкаліємію [27]. Також вважається, що метаболічний ацидоз викликає переміщення калію із внутрішньоклітинного простору до позаклітинного. Тому ЛР, мабуть, має менший ризик викликати клінічно важливе зрушення калію в сироватку крові з внутрішньоклітинного простору.

Рекомендація: Лактований розчин Рінгера є безпечним та підходить для використання у пацієнтів з гіперкаліємією.

1.3. Міф № 3: зміни ЕКГ при гіперкаліємії є передбачуваними та надійними.

1.3.1. Зміни ЕКГ, пов'язані з гіперкаліємією

Ранні дослідження гіперкаліємії в експериментальних моделях на собаках показали передбачуваний розвиток змін ЕКГ зі збільшенням концентрації калію, проте у клінічній практиці може спостерігатися широкий спектр ефектів [28,29]. Класично, першою ознакою гіперкаліємії на ЕКГ є пікоподібна, вузька Т-хвиля, яка виникає коли концентрація калію в сироватці становить близько 5,5 мекв/л. Це, ймовірно, спричинено підвищенням збудливості серцевих міоцитів та укороченням фази реполяризації потенціалу дії [30]. У разі сироваткового калію близько 6,5 мекв/л, подальше зниження мембранного потенціалу спокою призводить до затримки потенціалу дії, викликаючи подовження PR-сегменту, за яким слідує розширення QRS [31]. Може виникнути брадикардія, оскільки автоматизм СА-вузла притуплюється. У міру прогресування затримки внутрішньоплуночкової провідності може виникнути QRS, схожий на блок пучків. Коли концентрація калію досягає 8,0-9,0 мекв/л, р-хвиля може уплоскуватися або зникати, оскільки амплітуда потенціалу дії ще більше знижується [30]. У разі концентрації калію більше 10 мекв/л функція СА-вузла втрачається і виникає функціональний ритм, з наступним переходом до синусоїдальної морфології у міру наближення хвиль QRS і Т один до одного. Зрештою, це призводить до фібриляції шлуночків, безпульсової електричної

активності (БЕА) або асистолії [30,32,33]. Повідомлялося про інші аномалії ЕКГ, включаючи раннє скорочення PR та QT, підвищення сегмента ST, яке може імітувати інфаркт міокарда, а також блокади атріовентрикулярної та фасцикулярної провідності [31].

1.3.2. Нормальна ЕКГ не виключає гіперкаліємії

На жаль, упорядковане прогресування гіперкаліємічних ЕКГ, описаних в експериментальних моделях, не відповідає передбачуваній картині у клінічній практиці. У численних серіях випадків описані пацієнти з тяжкою гіперкаліємією ($\geq 8,0$ мекв/л) без класичних ЕКГ-ознак. Szerlip та ін. описали двох пацієнтів з концентрацією калію в сироватці крові $> 9,0$ мекв/л, у яких на початковій ЕКГ відзначалися лише неспецифічними змінами Т-хвилі [34]. У двох аналогічних звітах про випадки відзначалися інверсії Т-хвилі в прекардіальних відведеннях як єдине відхилення на ЕКГ, незважаючи на концентрацію калію в сироватці більше 10,0 мекв/л. В обох випадках інверсії Т-хвилі зникали після лікування гіперкаліємії [35,36]. Було висловлено припущення, що швидкість початку захворювання, рН сироватки крові, основні електрокардіографічні порушення, лікарські препарати та інші фактори є вирішальними для визначення клінічного ефекту гіперкаліємії на серцеву провідність [33]. На жаль, ці ефекти дуже важко передбачити.

Найбільші дослідження повторили результати серій цих випадків. Ретроспективне кагорне дослідження 220 епізодів гіперкаліємії виявило «типові» зміни ЕКГ лише у 43% випадків з концентрацією калію ≥ 6 мекв/л, і лише у 55% випадків з концентрацією калію $>6,8$ мекв/л. [38] Цікаво, що пацієнти з порушеннями провідності мали нижчу концентрацію калію, ніж у пацієнтів з пікоподібними Т-хвилями, всупереч класичному вченню [39].

1.3.3. Зміни ЕКГ можуть допомогти передбачити несприятливі наслідки при гіперкаліємії

Хоча ЕКГ не може надійно передбачити гіперкаліємію, наявні дані свідчать про те, що зміни ЕКГ можуть передбачити несприятливі наслідки при гіперкаліємії, такі як симптоматична брадикардія, шлуночкова дизритмія, зупинка серця або смерть. У серії випадків, наведених вище, у жодного з пацієнтів з нормальною ЕКГ не було серйозних несприятливих ситуацій [34-37]. У 2017 році Durfey та ін. опублікували дослідження, в якому оцінювався зв'язок між результатами ЕКГ та короткочасними несприятливими ситуаціями у пацієнтів з гіперкаліємією [40]. У 188 пацієнтів із середньою концентрацією калію у сироватці крові 71% пацієнтів мали якісь відхилення на ЕКГ, що вказували на гіперкаліємію, а у 15% пацієнтів сталася несприятлива ситуація, найчастіше симптоматична брадикардія (12%). У жодного пацієнта з несприятливою ситуацією не було нормальної ЕКГ. Найчастішими результатами ЕКГ у пацієнтів з небажаними явищами були подовження QRS (79%) та ЧСС < 50 (61%), а численні аномалії ЕКГ були виявлені у 86%. Тільки у 26% пацієнтів із несприятливими ситуаціями були пікові Т-хвилі.

Незважаючи на достовірність, це відносно невелике, ретроспективне, одноцентрове дослідження є єдиним, у якому безпосередньо оцінювалося, чи

може ЕКГ прогнозувати несприятливі наслідки, пов'язані з гіперкаліємією.

Рекомендації: Нормальна ЕКГ не виключає гіперкаліємію, проте вона асоціюється зі зниженням ймовірності серйозних несприятливих ситуацій.

1.4. Міф № 4: усіх пацієнтів із гіперкаліємією слід лікувати кальцієм

Внутрішньовенний кальцій був вперше описаний як засіб для лікування дизритмій, пов'язаних з гіперкаліємією, в 1950 доктором Меррілл та ін.

Пізніше це повторилося у невеликій серії випадків Чемберленом та ін. в 1964 році, і з того часу внутрішньовенне введення кальцію залишається одним із наріжних каменів лікування гострої гіперкаліємії [41, 42]. Передбачається, що підвищення концентрації кальцію у сироватці крові «стабілізує» міоцити шляхом збільшення порогу деполяризації (роблячи їх менш «збудливими»). Незважаючи на те, що внутрішньовенне введення кальцію є основним методом лікування гострої гіперкаліємії, воно не позбавлене ризику. Солі кальцію можуть спричинити травми м'яких тканин, якщо станеться екстравазація, мабуть, корелюючи з концентрацією кальцію [43-45]. Історичні серії випадків свідчать, що прийом кальцію може посилити токсичність дигоксину. Хоча пізніші дані ставлять під сумнів цей зв'язок, слід проявляти особливу обережність при лікуванні пацієнтів із підозрою на токсичність дигоксину при зниженні швидкості інфузії [46,47]. Враховуючи, що введення внутрішньовенного кальцію не позбавлене ризику, слід подбати про те, щоб обмежити його використання для пацієнтів з високим ризиком кардіологічних ускладнень при гіперкаліємії.

Жодне РКД не порівнювало ефективність або безпеку хлориду кальцію з глюконатом кальцію для лікування гіперкаліємії. Деякі джерела посиляються на зниження ризику пошкодження м'яких тканин як обґрунтування для використання кальцію глюконат як препарату першої лінії, а хлорид кальцію - для пацієнтів із зупинкою серця [22]. Однак, оскільки глюконат кальцію зазвичай поставляється в дозах 10 мл 10% розчину, необхідно 2-3 послідовні дози, щоб досягти еквівалентної дози 1 г хлориду кальцію. Ідеальний час інфузії препаратів кальцію не вивчено. У випадках гемодинамічної нестабільності, тяжкої затримки провідності або зупинки серця показано швидке вну-

трішньовенне введення хлориду кальцію, оскільки він зазвичай доступніший і може бути швидше введений.

Однак надмірно ретельне введення препаратів кальцію може спричинити гіперемію, брадикардію, нудоту чи блювання, або тимчасові зміни артеріального тиску. Таким чином, доцільно вводити кальцій протягом 5 хв за відсутності гемодинамічної нестабільності чи зупинки серця [48].

1.4.1. Клінічне застосування

Незважаючи на численні професійні посібники, огляди та рекомендації, не існує високоякісних даних про те, яким пацієнтам з гіперкаліємією корисне введення внутрішньовенного кальцію [46-48,50]. Існує загальна думка, що кальцій показаний пацієнтам із ознаками затримки провідності або дизритмій, характерних для гіперкаліємії на ЕКГ, навіть якщо концентрація калію невідома [46-48,50]. Значні зміни ЕКГ наражають пацієнтів на значно більший ризик серйозних побічних явищ, і ці випадки часто відбуваються до лабораторного визначення концентрації калію [40]. Існує також єдина думка, що кальцій показаний пацієнтам під час зупинки серця з електрокардіографічними ознаками гіперкаліємії, навіть за відсутності лабораторних даних [46-48,50]. Аналогічним чином існує консенсус, що пацієнтів з легкою гіперкаліємією (<6,0-6,5 мекв/л) без змін ЕКГ не слід лікувати кальцієм [46-48,50]. Однак немає єдиної думки про те, чи показаний кальцій при тяжкій гіперкаліємії (>6,0-6,5 мекв/л) без змін ЕКГ або із ізольованими пікоподібними Т-хвилями [46-48,50].

Рекомендація: Лікування внутрішньовенним кальцієм показане тільки для пацієнтів з гіперкаліємією, що проявляється змінами на ЕКГ.

2. Висновок

Гіперкаліємія є поширеним та потенційно небезпечним для життя електролітним порушенням. Помилкові уявлення та розбіжності щодо її лікування призвели до суперечливих стратегій лікування. Тут розглянуто чотири найбільш поширені міфи і надано рекомендації, що базуються на інтерпретації наявних даних.

Ми рекомендуємо лікарям продовжувати оцінювати існуючі дані та приймати рішення про лікування, ґрунтуючись на балансі між потенційною користю та шкодою кожного з цих втручань.

Фінансування: Немає джерела фінансування

Конфлікт інтересів: Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів

Етичне схвалення: Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень

Участь авторів в підготовці статті:

Тхоревський О. В. – концепція статті, пошук літератури збір та обробка даних, переклад, написання статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aggarwal S, Topaloglu H, Kumar SS. Trends in emergency room visits due to hyperkalemia in the United States. Value Health. 2015;18:386.
2. Mu F, Betts KA, Woolley JM, et al. Prevalence and economic burden of hyperkalemia in the United States medicare population. Curr Med Res Opin. 2020;36:1333–41.
3. Betts KA, Woolley JM, Mu F, Xiang C, Tang W, Wu EQ. The Cost of Hyperkalemia in the United States. Kidney Int Reports. 2018;3:385–93.
4. Collins AJ, Bertram P, Reaven N, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. Am J Nephrol. 2017;46:213–21.

5. Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, et al. Real world evidence for treatment of hyperkalemia in the emergency department (REVEAL-ED): a multicenter, prospective, observational study. *J Emerg Med.* 2018;55:741–50.
6. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Peacock WF. Current treatment and unmet needs of hyperkalemia in the emergency department. *Eur Heart J Suppl: J Eur Soc Cardiol.* 2019;21:A12–9.
7. Tintinalli JE, Ma OJ. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide.* Ninth edition. ed. New York: McGraw-Hill; 2020.
8. Evans BM, Jones NC, Milne MD, Yellowlees H. Ion-exchange resins in the treatment of anuria. *Lancet (London, England).* 1953;265.
9. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR. Treatment of the Oliguric Patient with a New Sodium-Exchange Resin and Sorbitol, vol. 264; 1961; 111–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM196101192640302>.
10. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, Spritz N, Rubin AL. Management of Hyperkalemia with a Cation-Exchange Resin; 1961. <https://doi.org/10.1056/NEJM196101192640303>.
11. Junod SW. *FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. A Quick Guide to Clinical Trials.* Washington: Bioplan, Inc; 2008.
12. Gruy-Kapral C, Emmett M, Ana CA Santa, Porter JL, Fordtran JS, Fine KD. Effect of single dose resin-cathartic therapy on serum potassium concentration in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol: JASN.* 1998;9.
13. Nasir Kiran, Ahmad Aasim. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. *J Ayub Med Coll Abbottabad: JAMC.* 2014;26.
14. Lepage Laurence, Dufour Anne-Claude, Doiron Jessica, et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2015;10.
15. Nakayama Y, Ueda K, Yamagishi S-i, et al. Compared effects of calcium and sodium polystyrene sulfonate on mineral and bone metabolism and volume overload in pre-dialysis patients with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol.* 2017;22:35–44.
16. Wong SWS, Zhang G, Norman P, Welihinda H, Wijeratne DT. polysulfonate resins in hyperkalemia: a systematic review. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:1–19.
17. Mahoney BA, Smith WA, Lo D, Tsoi K, Tonelli M, Clase C. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):6–38 Art. No.: CD003235.
18. Batterink J, Cessford TA, Taylor RA. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults - Batterink, J - 2015|Cochrane Library. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):11–2 Art. No.: CD010344.
19. Natale Patrizia, Palmer Suetonia C, Ruospo Marinella, Saglimbene Valeria M, Strippoli Giovanni Fm. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Reviews.* 2020;6.
20. Noel J Ariana, Bota Sarah E, Petreich William, et al. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med.* 2019;179.
21. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142.
22. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res.* 2016;113:585–91.
23. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):819–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>.
24. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378:829–39.
25. Farkas J. Myth-busting: Lactated Ringers is safe in hyperkalemia, and is superior to NS. www.emcrit.org2014.
26. Scheingraber S, Rehm M, Schmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90:1265–70.
27. Oster JR, Perez GO, Vaamonde CA. Relationship between blood pH and potassium and phosphorus during acute metabolic acidosis. *Am J Phys.* 1978;235:345–51.
28. Fisch C, Feigenbaum H, Bowers JA. The effect of potassium on atrioventricular conduction of normal dogs. *Am J Cardiol.* 1963;11:487–92.
29. Lanari A, Chait LO, Capurro C, CAPURRO C. Electrocardiographic effects of potassium. I. Perfusion through the coronary bed. *Am Heart J.* 1964;67:357–63.
30. Dittrich KL, Walls RM. Hyperkalemia: ECG manifestations and clinical considerations. *J Emerg Med.* 1986;4:449–55.
31. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:40–7.
32. Ettinger PO, Regan TJ, Oldewurtel HA. Hyperkalemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: a review. *Am Heart J.* 1974;88:360–71.
33. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med.* 2000;18:721–9.
34. Szerlip HM, Weiss J, Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations. *Am J Kidney Dis.* 1986;7:461–5.
35. Yu AS. Atypical electrocardiographic changes in severe hyperkalemia. *Am J Cardiol.* 1996;77:906–8.
36. Khattak HK, Khalid S, Manzoor K, Stein PK. Recurrent life-threatening hyperkalemia without typical electrocardiographic changes. *J Electrocardiol.* 2014;47:95–7.
37. Martinez-Vea A, Bardají A, Garcia C, Oliver JA. Severe hyperkalemia with minimal electrocardiographic manifestations: a report of seven cases. *J Electrocardiol.* 1999; 32:45–9.
38. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 1998;158:917–24.

39. Fordjour KN, Walton T, Doran JJ. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 2014;347:93–100.
40. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, et al. Severe hyperkalemia: can the electrocardiogram risk stratify for short-term adverse events? *West J Emerg Med.* 2017;18: 963–71.
41. Merrill JP, Levine HD, Somerville W, Smith S. Clinical recognition and treatment of acute potassium intoxication. *Ann Intern Med.* 1950;33:797.
42. Chamberlain MJ, Birm MB. Emergency treatment of hyperkalaemia. *Lancet.* 1964; 283:464–7.
- 43 Heckler FR, McCraw JB. Calcium-related cutaneous necrosis. *Surg Forum.* 1976;27: 553–5.
- 44 Semple P, Booth C. Calcium chloride; a reminder. *Anaesthesia.* 1996;51:93.
- 45 Pacheco Compañía FJ, Mídón Míguez J, de Toro Santos FJ. Lesions associated with calcium gluconate extravasation: presentation of 5 clinical cases and analysis of cases published. *Ann Plast Surg.* 2017;79:444–9.
- 46 Alfonzo A, Soar J, MacTier R, et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. *UK Renal Assoc.* 2014;147:59–77.
- 47 Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders—clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation.* 2006;70:10–25.
- 48 Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015;95:148–201.
- 49 Martin TJ, Kang Y, Robertson KM, Virji MA, Marquez JM. Ionization and hemodynamic effects of calcium chloride and calcium gluconate in the absence of hepatic function. *Anesthesiology.* 1990;73:62–
- 50 Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 8: advanced challenges in resuscitation: section 1: life-threatening electrolyte abnormalities. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation.* 2000;102:1217–22.

ГІГІЄНА І ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

УДК 614.256:007.334.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.25>

Бідучак Анжела Степанівна,
кандидат медичних наук, доцент
кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я,
Буковинський державний медичний університет,
biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-3475-1497>
м. Чернівці, Україна

Медичні конфлікти в системі «лікар-пацієнт»

Медична практика підтверджує, що в умовах реформування галузі охорони здоров'я конфлікт займає особливе місце в будь-якому колективі. Це тому, що конфлікт є невід'ємною частиною життя. Тому необхідним є глибоке вивчення способу формування сучасного організаційного конфлікту, способу усунення конфлікту та способу боротьби з його наслідками. При цьому найважливішим результатом ефективного управління конфліктами підприємства буде формування механізму раннього попередження конфліктних ситуацій та механізмів врегулювання медичних конфліктів.

Метою дослідження були конфлікти у сфері охорони здоров'я в системі «лікар-пацієнт».

Матеріали та методи. Дослідження конфліктності в колективі проводилося медико-соціологічними методами за допомогою розробленої нами анонімною анкети. У дослідженні взяли участь 582 медпрацівника, з них 231 чоловік і 351 жінка. Віковий склад медичних працівників: від 18 років і старше.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведено дослідження, спрямоване на виявлення соціально-психологічних причин конфліктів та методів їх вирішення в організації охорони здоров'я на прикладі медичного персоналу. Проаналізовано основні причини, частота виникнення та види конфліктних ситуацій в медичних колективах. Виходячи із проведеного соціологічного дослідження встановлено, що найбільша кількість конфліктів (32,1%) виникає в системі «лікар-родичі пацієнта» та близько 25% – «лікар-пацієнт». На практичних прикладах проаналізовано поведінку медичного персоналу під час конфлікту. Виявлено, що більшість (34%) респондентів не втручаються у конфлікт та займають нейтральну позицію.

Висновки. Дослідження підтвердило гіпотезу про те, що процес управління конфліктами буде більш ефективним, коли зміниться ситуація в організації процесів у цілому в медичному закладі. Діагностика та управління медичним конфліктом має бути запорукою успішної роботи медичного закладу, завдяки створенню робочої атмосфери для медичного колективу та пацієнта, де кожен відчуватиме себе комфортно та працюватиме на максимальний результат.

Ключові слова: конфлікт у медицині; пацієнт; управління конфліктами, частота конфліктів.

Biduchak Anzhela Stepanivna, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-3475-1497>, Chernivtsi, Ukraine

MEDICAL CONFLICTS IN THE DOCTOR-PATIENT SYSTEM

Medical practice confirms that in the conditions of health care reform, conflict occupies a special place in any team. This is because conflict is an integral part of life. Therefore, it is necessary to study in depth the way of formation of modern organizational conflict, the way of eliminating the conflict and the way of fighting its consequences. At the same time, the most important result of effective enterprise conflict management will be the formation of a mechanism for early warning of conflict situations and mechanisms for resolving medical conflicts.

The purpose of the study was conflicts in the field of health care in the «doctor-patient» system.

Materials and methods. The study of conflict in the team was conducted using medical and sociological methods using an anonymous questionnaire developed by us. The study involved 582 health workers, including 231 men and 351 women. The age composition of medical workers: from 18 and older.

Research results and their discussion. A study was conducted aimed at identifying the socio-psychological causes of conflicts and methods of their resolution in the health care organization using the example of medical personnel. The main causes, frequency of occurrence and types of conflict situations in medical teams are analyzed. Based on the conducted sociological research, it was established that the largest number of conflicts (32,1%) occurs in the «doctor-patient relatives» system, and about 25% – in the «doctor-patient» system. The behavior of medical personnel during the conflict was analyzed using practical examples. It was found that the majority (34%) of respondents do not intervene in the conflict and take a neutral position.

Conclusions. The study confirmed the hypothesis that the process of conflict management will be more effective when the situation in the organization of processes as a whole in a medical institution changes. Diagnosis and management of a medical conflict should be the key to the successful operation of a medical institution, thanks to the creation of a working atmosphere for the medical team and the patient, where everyone will feel comfortable and work for maximum results.

Key words: conflict in medicine; patient; conflict management; frequency of conflicts.

Вступ. Українська система охорони здоров'я протягом останніх десятиліть постійно модернізується та реформується [1; 4; 8]. Всім відомо, що здоров'я і турбота про нього стосується всіх і кожного. Попит на медичні послуги високий і незмінний протягом усього життєвого циклу людини. Жодна інша сфера так не залежить від людей, як охорона здоров'я. Ставлення населення до якості медичних послуг є одним із ключових питань сучасної громадської думки [3; 6; 7].

Конфлікти при наданні медичної допомоги не рідкість. На поверхні завжди бракує розуміння та спілкування між лікарями та пацієнтами [2; 4]. Однак приховані частини айсберга важливіші, особливо коли система охорони здоров'я не може забезпечити належний рівень умов праці лікарів або якісного обслуговування пацієнтів [5; 9; 10]. Проте провокатором конфлікту може бути, як неврайноуваженість пацієнта, так і неадекватне до нього ставлення лікаря.

Мета дослідження – проаналізувати частоту та причини виникнення конфліктів у медичних колективах Чернівецької області в системі «лікар-пацієнт».

Методологія та методи дослідження. Дослідження проводилося з використання медико-соціологічних методів за допомогою розробленої нами анонімною анкети. В дослідженні взяли участь 582 медичних працівників, з них 231 чоловік та 351 жінка. Віковий склад медичних працівників: від 18 і старше, з них 390 осіб проживали у місті та 192 – у сільській місцевості.

Вклад основного матеріалу дослідження. Конфлікт – найгостріший метод, вирішення значних протиріч у процесі взаємодії, що полягає у протидії суб'єктивному конфлікту і зазвичай супроводжується негативними емоціями [6; 10].

Вирізняють такі види конфліктів у медицині [4; 8]:

а) міжособистісні конфлікти, сторонами яких виступають:

- лікар – пацієнт;
- лікар – лікар;
- лікар – адміністратор;

б) міжгрупові:

- адміністрація медичного закладу – пацієнт,
- лікар – родичі пацієнта,
- адміністрація медичного закладу – пацієнт.

Причинами виникнення конфліктів у сфері медицини є: організаційні,

економічні, деонтологічні, діагностичні, лікувальні, профілактичні, а також психологічні, які можуть бути викликані прорахунками керівника. Крім того, на рівень конфліктності впливає профіль роботи, вік та стаж роботи працівників.

Конфліктологія надзвичайно складна та багатогранна предметом яких є медичний персонал у своїй професійній діяльності [4; 5].

Згідно результатів проведеного соціологічного дослідження на тему «Діагностика міжособистісних відносин в медичному колективі» у 2022 році ми можемо навести такі дані:

На питання «Як часто у Вашому колективі виникають конфлікти?» респонденти відповіли наступне: 17,7% вважають дуже часто; 54,3% – періодично; 21,3% – іноді; 6,7% – майже ніколи. З цього можна ска-

зати, що конфлікти в медичних колективах виникають періодично.

Аналізуючи питання «Вкажіть причини виникнення конфліктів у Вашому колективі?» де респонденти відмічали декілька варіантів відповіді, можна побачити, що 36,7% вважають причиною виникнення конфліктів боротьбу за посаду; 32,9% – заздрість один до одного; 20,3% – високі амбіції деяких працівників; 10,1% – низький рівень професіоналізму у працівників. Отже, можна зробити висновок, що більшість опитаних респондентів найбільш поширеною причиною виникнення конфліктів у колективі – боротьба за посаду.

Відповіді на питання «Як Ви вважаєте, хто зможе гідно захистити Ваші інтереси на випадок виникнення конфліктної ситуації?» 31,0% респондентів відповіли, що суд; 30,0% – особисті зв'язки; 15,2% – керівництво; 10,7% – профспілка; 8,7% – працівники установи; 4,4% – трудова інспекція. Таким чином, більшість респондентів вважають, що захистити їхні інтереси під час конфлікту можливе тільки за допомогою суду.

На питання «Які конфлікти у Вашому колективі виникають найчастіше?» 32,1% респондентів вважають, що між лікарем-родичами пацієнта; 24,9% – лікар-пацієнт; 15,8% – лікар-середній медичний персоналом; 14,9% – лікар-лікар; 12,3% – керівник-лікар. Аналізуючи вищенаведене, можна стверджувати, що більшість конфліктів виникають між лікарем та родичами пацієнта.

На питання «Якщо правда на боці слабкого учасника конфлікту, то як зазвичай поступають Ваші працівники?» 34,0% респондентів відповіли, що займають нейтральну позицію, намагаючись не втручатися; 30,9% – захищають слабкого; 14,8% – захищають сильного; 20,3% респондентам важко відповісти, все залежить від конфліктної ситуації. Це дає нам зробити висновок, що більшість респондентів не втручаються у конфлікт та займають нейтральну позицію.

Існує також поширена громадська думка про корупцію серед лікарів у клінічній практиці [2; 7; 9; 10]. Але насправді це міф, бо офіційна мізерна заробітна плата українського лікаря є не що інше, як мовчазна згода держави та всього суспільства на різні незаконні доплати до рівня, який дозволяє гідно жити. Серед цих доплат найвищі суспільні збитки завдають доплати виробників медичних послуг. Конфлікт, пов'язаний із цими доплатами, справді вимагає найретельнішої уваги суспільства, але це проблема не лише української медицини, а й загальносвітова. На наш погляд, реалізація будь-якої політики щодо управління цими конфліктами в Україні матиме перспективи лише після вирішення питань щодо встановлення гідної заробітної плати лікаря. А до тих пір ці конфлікти залишатимуться предметом етичного вибору: жити чесно, але дуже бідно, або порушувати етику задля забезпечення гідного існування [7; 10].

Уникнути виникнення конфліктів незалежно від сфери діяльності практично неможливо, як неможливо залишити його невирішеним. У сфері охорони здоров'я виділяють такі способи вирішення конфліктів [1; 4; 10]:

а) досудовий: коли конфлікт вирішується на початковому етапі лікар – пацієнт, завідувач відділення, адміністрація медичного закладу, етичний комітет;

б) судовий: коли конфлікти вирішуються органами державної та недержавної юрисдикції.

Не менш важливим є питання попередження конфліктів. Запобігти конфлікту означає завчасно знати, наскільки ймовірно це станеться, і усунути його причини. Для цього потрібно мати на увазі, що зазвичай людина конфліктує в суб'єктивно важливій для неї ситуації, іншого виходу вона не бачить. Щоб запобігти цьому, спробуйте зрозуміти, чому цей стан такий важливий для вашого пацієнта і чому він спричиняє таке відчуття. Для попередження і вирішення конфліктів доцільно дотримуватись певної послідовності психологічно оптимальних дій з урахуванням конкретної ситуації та особливостей комунікації людини.

Основні принципи управління конфліктами [3; 9; 10]:

1. Пропорційність, яка передбачає оцінку, чи є політика ефективною, і чи спрямована вона на вирішення найважливіших та найпоширеніших конфліктів. З іншого боку, слід оцінити ступінь шкоди або тягаря, який виникає внаслідок дотримання процедур керування конфліктами.

2. Прозорість передбачає зрозумілість та доступність інформації про конфлікт для приватних осіб та установ. Прозорість дозволяє також вчитися одне в одного у розвиток успішних способів управління конфліктом.

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:

Бідучак А.С. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

3. Підзвітність. При реалізації політики управління конфліктами слід зазначити, хто відповідає за моніторинг, забезпечення виконання правил та їх перегляду. Лідери підзвітних організацій зобов'язані роз'яснювати інституційну політику і прийняти він відповідальність за наслідки, як позитивні, і шкідливі.

4. Справедливість оцінюється за рівнем поширення правил політики управління конфліктами на всі групи в установі та в різних установах.

Але говорячи про медичного працівника, необхідно розуміти, що лікар повинен чітко знати свої права та обов'язки, виконувати свою роботу професійно та чесно, достойно відноситися до своїх колег і у нього, при цьому, має бути хороший та надійний колектив для захисту.

Висновки з дослідження. Отже, вся сукупність вищезгаданих проблем пов'язаних з конфліктами в сфері надання медичних послуг, наочно показує всю складність процесу конфліктів в систем «лікар-пацієнт» та «лікар-родичі пацієнта». Адже тут маємо справу з відповідальністю за життя пацієнта, що саме по собі потребує врахування всіх потенційних конфліктних моментів, пов'язаних із вирішенням спорів, які виникають при наданні медичної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hreben'kova HV, redaktor. Konfliktolohiya: navchal'nyy posibnyk. L'viv: Mahnoliya; 2017. 228 p. [In Ukrainian].
2. Zaborovs'kyu VV, Nechyporuk LD. Ponyattya ta sutnist' yurydychnoho konfliktu u sferi medychnoyi diyal'nosti. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho Natsional'noho Universytetu. Seriya PRAVO. 2021;63:136-40. [In Ukrainian].
3. Ipatov AV, Hula IS, Kuz'mina LV, Korobkin YUI. Osnovy pravovoho zakhystu likarya i patsiyenta. Ukrayins'kyu visnyk medykosotsial'noyi ekspertyzy. 2018;3-4:60-6. [In Ukrainian].
4. Kartashov M. Mediatsiya yak forma vyrishennya korporatyvnykh sporiv. Pidpryyemnytstvo, hospodarstvo i pravo. 2019;10:11-5. [In Ukrainian].
5. Lemekha RI. Kryminal'no-pravove znachennya likars'koyi pomylyky. Visnyk L'vivs'koho torhovel'no-ekonomichnoho universytetu. Yurydychni nauky. 2019;8:102-8. [In Ukrainian].
6. Mostovenko OS. Zakhyst prav patsiyenta pid chas nadannya medychnykh posluhu konteksti tsyvil'no-pravovoyi vidpovidal'nosti. Naukovyy visnyk publichnoho ta pryvatnoho prav. 2018;1(1):78-83. [In Ukrainian].
7. Nad'on VV, redaktor. Pravova katehoriya «konfliktu» yak pidstava dlya zakhystu prav patsiyentiv. Zabezpechennya prav lyudyny chetvertoho pokolinnya u systemi okhorony zdorov'ya. V: Materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf.; 2019 Kviten' 12; Uzhhorod; 2019. 90-5. [In Ukrainian].
8. Pozdnyakova LO, Hrytsenko NV. Upravlinnya konfliktamy: konspekt lektsiy. Kharkiv: UkrDUZT, 2018. 74 p. [In Ukrainian].
9. Polishchuk V, Syedashova O. Mediatsiya dlya medychnoho biznesu: menezhment konfliktnykh sytuatsiy. Pryvatnyy likar. 2019;5(38):10. [In Ukrainian].
10. Tokaryeva KS. Mediatsiya u sporakh shchodo okhorony zdorov'ya. Nashe pravo. 2020;4:39-46. [In Ukrainian].

Брич Валерія Володимирівна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри наук про здоров'я,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
valeria.bruch@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-3741-6002>
м. Ужгород, Україна

Дуб Мар'яна Михайлівна,
кандидат наук з фізичного виховання і спорту,
доцент кафедри наук про здоров'я,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
marjana.dub@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-2737-960X>
м. Ужгород, Україна

Структурне та кадрове забезпечення відновного лікування у закладах охорони здоров'я Закарпатської області як підґрунтя реабілітаційного компоненту регіональної системи охорони здоров'я

В Україні реформування реабілітації в сфері охорони здоров'я на національному рівні потребує адаптації закладів охорони здоров'я до реалізації реабілітаційного компоненту регіональних систем охорони здоров'я. *Метою дослідження* став аналіз ресурсного забезпечення (мережі та кадрового забезпечення) закладів охорони здоров'я Закарпатської області в сфері відновного лікування, як підґрунтя для трансформації в систему повноцінної реабілітації відповідно до актуального реформування реабілітаційної допомоги в Україні. *Матеріали і методи.* В процесі дослідження використані наступні методи: статистичний, структурно-логічного аналізу, узагальнення, графічний. Матеріалами дослідження стала оприлюднена інформація галузевої статистичної звітності закладів охорони здоров'я Закарпатської області за 2011–2020 рр.: показники наявності структурних підрозділів, ліжкового фонду та штатного забезпечення. *Результати досліджень та їх обговорення.* За період дослідження в області встановлено абсолютне скорочення ліжок відновного лікування, зменшення загальної кількості відділень (кабінетів) відновного лікування на 50%, кабінетів ЛФК для дорослих – на 13,3%, фізіотерапевтичних кабінетів (ФТК) – на 77,3%. Найбільш різкі скорочення кількості фізіотерапевтичних кабінетів у Закарпатській області спостерігалися у 2013 році (на 42,6%) та 2018 році (на 44,6%). Чисельності штатних посад лікарів-фізіотерапевтів та лікарів ЛФК протягом 10 років хвилеподібно змінювались і до 2020 року скоротились на 13,0% та 41,4% відповідно, медичних сестер ФТК – на 41,5%. З 2021 року в офіційній статистиці закладів охорони здоров'я області з'явилися лікарі фізичної та реабілітаційної медицини. *Висновки.* Проведене дослідження продемонструвало значне скорочення мережі та кадрового забезпечення відновного лікування в закладах охорони здоров'я Закарпатської області протягом 2009-2020 років. Проте збережені ресурси доступні для використання з метою створення ефективної системи реабілітаційної допомоги для населення регіону згідно з рекомендаціями ВООЗ, чинними нормативно-правовими актами та вимогами Національної служби здоров'я України.

Ключові слова: ресурси, фізична та реабілітаційна медицина, сфера охорони здоров'я, кадровий потенціал.

Brych Valeriya Volodymyrivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University, valeria.bruch@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-3741-6002>, Uzhhorod, Ukraine

Dub Mariana Mykhailivna, Candidate of Science of Physical Education and Sport, Associate Professor at the Department of Health Sciences, Uzhhorod National University, marjana.dub@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-2737-960X>, Uzhhorod, Ukraine

Structural and human resourcing of rehabilitation care in health care facilities of Transcarpathian region as the basis of rehabilitation component of the regional health care system

In Ukraine, reforming rehabilitation in the field of health care at the national level requires the adaptation of health care facilities to the implementation of rehabilitation component of regional health care systems. *The aim of the study* was to analyse the resource provision (network and staffing) of health care institutions of Transcarpathian region in the field of rehabilitation, as the basis for transformation into a full-fledged rehabilitation system in accordance with the current reform of rehabilitation care in Ukraine. *Materials and methods.* The following methods were used in the research process: statistical, structural and logical analysis, generalization, graphic. Materials included published information from the industry statistical reporting of health care facilities in Transcarpathian region for 2011–2020: indicators of the availability of structural units, bedspace and staffing. *Research results and their discussion.* Over the period of the study, an absolute reduction in the number of beds for rehabilitation therapy, a decrease in the total number of rehabilitation departments (rooms) by 50%, therapeutic physical training rooms for adults - by 13.3%, and physiotherapy rooms - by 77.3% were established in the region. The sharpest reductions in the number of physiotherapy rooms in Transcarpathian region were observed in 2013 (by 42.6%) and 2018 (by 44.6%). The number of full-time positions of physiotherapists and exercise therapy doctors has fluctuated over the past 10 years and by 2020 has decreased by 13.0% and 41.4%, respectively, and exercise therapy nurses by 41.5%. Since 2021, doctors of physical and rehabilitation medicine have appeared in the official statistics of health care institutions of the region. *Conclusions.* The conducted study demonstrated a significant reduction in

the network and staffing of rehabilitation treatment in health care facilities of Transcarpathian region during 2009-2020. However, the saved resources are available for use in order to create an effective system of rehabilitation care for the population of the region in accordance with WHO recommendations, current regulations and requirements of the National Health Service of Ukraine.

Key words: resources, physical and rehabilitation medicine, health care, human resourcing, staffing.

Вступ. Значне поширення хронічних неінфекційних захворювань і травматизму призводить до зростання показників інвалідності та збільшення попиту на реабілітаційні послуги [13; 14; 9; 11; 4; 5], що вимагає заходів зміцнення реабілітаційного напрямку в системах охорони здоров'я всіх країн. Всесвітньою організацією охорони здоров'я в ініціативі «Реабілітація-2030» було визначено пріоритетні напрямки зміцнення реабілітації [1; 6], на основі яких розроблено керівництво до дій щодо формування комплексного та послідовного стратегічного плану посилення національних систем охорони здоров'я через реабілітаційний компонент [7]. Впровадження цього може мати певні перешкоди політичного, фінансового, ресурсного, технологічного та інформаційного характеру [10; 12].

В Україні зміцнення реабілітаційного напрямку розпочалось розробкою Національного плану інвалідності, здоров'я та реабілітації на основі результатів консультації групою з реабілітації міжнародного товариства фізичної та реабілітаційної медицини [2; 3]. Серед проблем організації реабілітаційної допомоги вказували на відсутність комплексної системи послуг і невідповідність кадрових ресурсів з реабілітації міжнародним та європейським стандартам. Протягом кількох років було реалізовано ряд заходів, які дозволили розпочати реформування реабілітації в сфері охорони здоров'я на національному рівні, проте ці зміни потребують адаптації закладів охорони здоров'я на регіональному рівні. Тому метою дослідження став аналіз ресурсного забезпечення (мережі та кадрового забезпечення) закладів охорони здоров'я Закарпатської області в сфері відновного лікування, як підґрунтя для трансформації в систему повноцінної реабілітації відповідно до актуального реформування реабілітаційної допомоги в Україні.

Методологія та методи дослідження. В процесі дослідження використані наступні методи: статистичний, структурно-логічний аналіз, узагальнення, графічний. Матеріалами дослідження стала оприлюднена інформація галузевої статистичної звітності закладів охорони здоров'я Закарпатської області за

2011–2020 рр.: показники наявності структурних підрозділів, ліжкового фонду та штатного забезпечення.

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналізом доступної інформації встановлено, що забезпеченість закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) Закарпатської області ліжками відновного лікування протягом 2011-2020 рр. була нерівномірною з мінімальними показниками (0,16 на 10 тис. нас.) у 2011 та 2012 роках і максимальними (0,72 на 10 тис. нас.) – у 2016 році. У перші два роки періоду дослідження (2011-2012 рр.) вказані ліжка були представлені у двох районах області (Іршавському та Свалявському), але вже у 2013-2015 роках залишилися тільки в ЗОЗ Іршавського району. У 2016 році внаслідок створення в одному з закладів обласного підпорядкування ліжок для відновного лікування в кількості 70 одиниць забезпеченість збільшилась у 4,5 разів (0,72 на 10 тис. нас.). Проте в 2017 році через перепрофілювання таких ліжок в Іршавському районі ліжковий фонд відновного лікування був представлений вже тільки в ЗОЗ обласного підпорядкування. У 2018 році його чисельність була скорочена на 14,3% (10 ліжок), а в 2019 році – ще на 33,3% (20 ліжок). Вказані ліжка призначались для пацієнтів з різними патологіями. У 2020 році ліжка для відновного лікування в закладах охорони здоров'я Закарпатської області у звітних таблицях Форми 47 Центру медичної статистики не вказані.

Аналізом узагальненої інформації щодо наявності окремих спеціалізованих структурних підрозділів відновного лікування у ЗОЗ амбулаторно-поліклінічної допомоги Закарпатської області (табл. 1) з'ясовано, що протягом 10 років істотних змін не спостерігалось.

Але у 2020 році загальна чисельність вказаних відділень (кабінетів) різко зменшилась на 18,9%: на 50% скорочені кабінети відновного лікування, на 13,3% – кабінети лікувальної фізкультури (ЛФК) для дорослих, на 16,7% – кабінети ЛФК для дітей.

Слід врахувати, що процедури відновного лікування надавались також у фізіотерапевтичних відділеннях та кабінетах, але аналізом показників наявності допоміжних структурних підрозділів встановлено, що чисельність

Таблиця 1

Спеціалізовані відділення в закладах охорони здоров'я амбулаторно-поліклінічної допомоги Закарпатської області (в абс.)

Відділення (кабінети)	Роки										
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	з 2011 до 2020
Відновного лікуван	5	4	4	4	4	5	5	5	4	2	-3
Лікувальної фізкультури (ЛФК) для дорослих	21	21	21	21	22	22	22	22	21	18	-3
Лікувальної фізкультури (ЛФК) для дітей	11	11	11	11	12	12	12	12	12	10	-1
Усього	37	36	36	36	38	39	39	39	37	30	-7

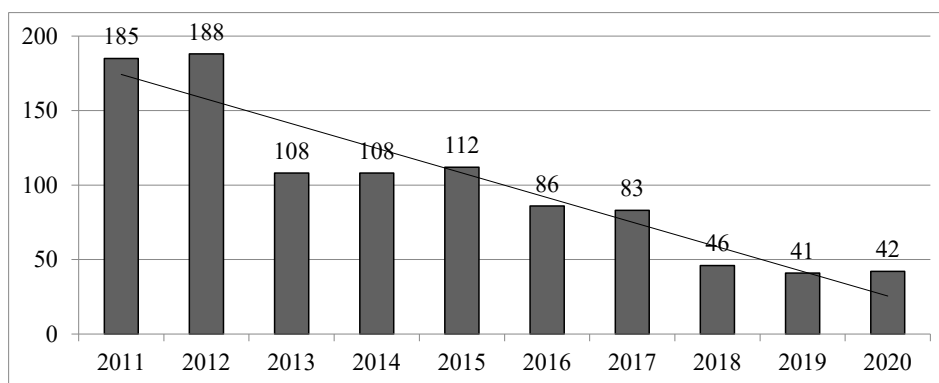


Рис. 1. Чисельність фізіотерапевтичних кабінетів в ЗОЗ Закарпатської області (в абс.)

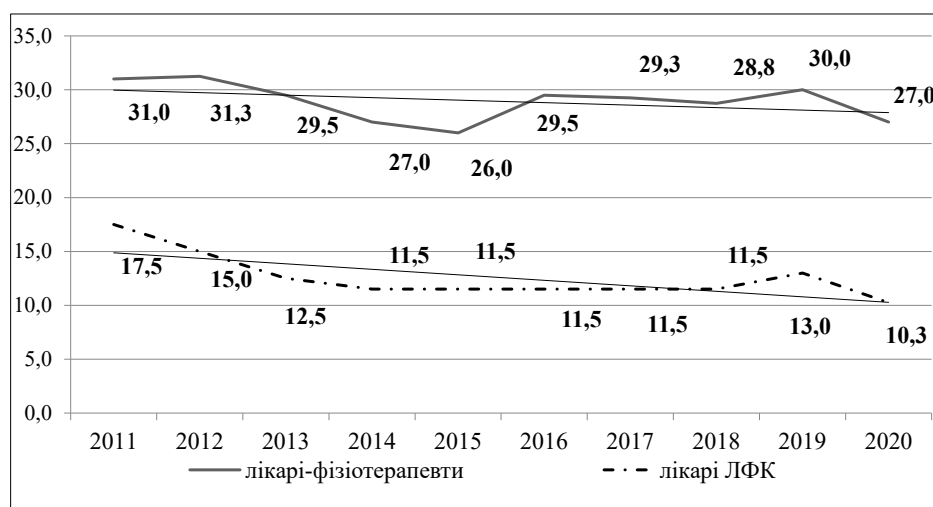


Рис. 2. Динаміка чисельності штатних посад лікарів-фізіотерапевтів та лікарів ЛФК в системі охорони здоров'я Закарпатської області в 2011-2020 роках (абс.)

таких кабінетів у Закарпатській області протягом періоду дослідження скоротилась у 4,4 рази (77,3%) (рис. 1).

Найбільш різкі скорочення кількості фізіотерапевтичних кабінетів у Закарпатській області спостерігалися у 2013 році (на 42,6%) та 2018 році (на 44,6%). Звичайно ж, таке зменшення відобразилося і на кадровому забезпеченні, представленому лікарями-фізіотерапевтами та середнім медичним персоналом.

Детальним аналізом встановлено, що чисельності штатних посад лікарів-фізіотерапевтів та лікарів ЛФК протягом 10 років хвилюподібно змінювались і до 2020 року скоротились на 13,0% та 41,4% відповідно (рис. 2).

Слід відмітити, що скорочення відбувалось за рахунок зменшення штатних посад у структурних підрозділах амбулаторно-поліклінічних закладів: лікарів-фізіотерапевтів – на 48,3%, лікарів ЛФК – на 73,7%. Це може свідчити про недооцінку керівництвом ЗОЗ та регіональної системи охорони здоров'я значення амбулаторно-поліклінічної допомоги для забезпечення реабілітаційними послугами в підгострому та довготривалому періодах.

Важливою складовою кадрового забезпечення відновного лікування періоду дослідження були штатні посади медичних сестер фізіотерапевтичних кабінетів

(ФТК). Встановлено поступове зменшення кількості таких штатних одиниць протягом 10 років на 41,5% (або на 137,75 штатних посад), переважно через скорочення посад в амбулаторних підрозділах на 61,7% (115,75 штатних посад) (рис. 3).

Слід відмітити, що найбільше скорочення штатних посад медичних сестер ФТК (на 24,6%) відбулося у 2020 році. Ймовірно, це можна пов'язати з початком формування нового складу спеціалістів і фахівців з реабілітації у сфері охорони здоров'я.

З 2016 року рядом нормативних документів в Україні було створено нову спеціальність відповідно до світових стандартів – «лікар фізичної та реабілітаційної медицини». Нові алгоритми надання медичних послуг та їх фінансування внаслідок реформування системи охорони здоров'я в країні дозволило з квітня 2020 року надавати реабілітаційні послуги з фінансуванням Національною службою здоров'я України (НСЗУ). А вже за вимогами пакетів медичної реабілітації необхідна наявність у ЗОЗ лікарів однієї чи кількох вказаних спеціальностей: «фізична та реабілітаційна медицина», «лікувальна фізкультура», «лікувальна фізкультура і спортивна медицина», «фізіотерапія». І якщо за даними центру медичної статистики МОЗ України

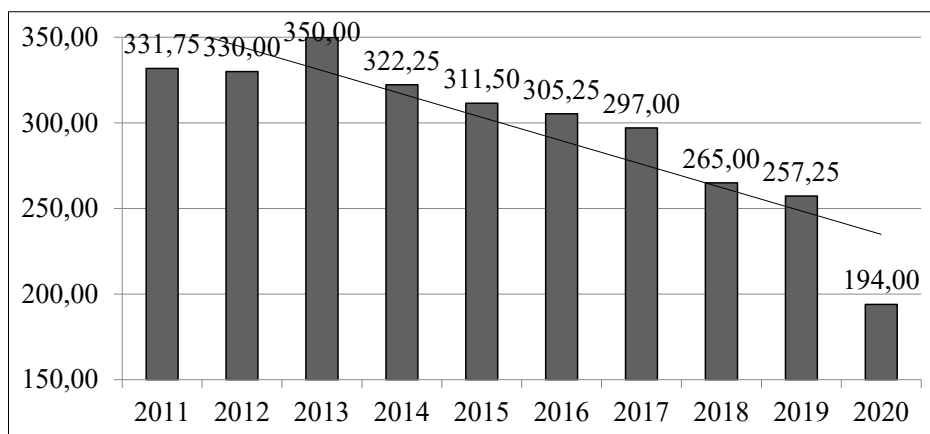


Рис. 3. Динаміка загальної кількості посад медичних сестер фізіотерапевтичних кабінетів у ЗОЗ Закарпатської області в 2011-2020 роках

Таблиця 2

Забезпечення лікарями реабілітаційної допомоги в Закарпатській області в 2019-2021 роках (в абс.)

Спеціальність	Усього облікова кількість осіб станом на		
	31.12.2019	31.12.2020	31.12.2021
Фізіотерапія	33	25	22
Лікувальна фізкультура та спортивна медицина	12	15	13
Фізична та реабілітаційна медицина	0	0	3

в Закарпатській області кількість осіб лікарів-фізіотерапевтів та лікарів ЛФК скорочувалась, то з 2021 року в офіційній статистиці ЗОЗ області з'явилися лікарі фізичної та реабілітаційної медицини (табл. 2).

Загалом, попри значне скорочення мережі підрозділів та кадрового забезпечення відновного лікування в закладах охорони здоров'я Закарпатської області регіональна система охорони здоров'я частково зберегла підґрунтя для налаштування мережі та спеціалістів на нові засади забезпечення населення реабілітаційною допомогою відповідно до державної політики. Найважчу структуру за допомогою заходів трансформації та вдосконалення можна використати для створення ефективної системи реабілітаційної допомоги для населення регіону згідно з рекомендаціями ВООЗ, чинними нормативно-законодавчими актами та вимогами НСЗУ.

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:

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

Дуб М.М. – аналіз отриманих результатів.

ЛІТЕРАТУРА

- Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization «Rehabilitation 2030: a call for action». Eur J Phys Rehabil Med. 2017 Apr;53(2):155-168. DOI:10.23736/S1973-9087.17.04746-3
- Golyk V, Syvak O, Grabljevec K, Tederko P, Gutenbrunner C, Nugraha B. Five years after development of the national disability, health and rehabilitation plan for Ukraine: Achievements and challenges. J Rehabil Med. 2021 Mar 3;53(3):jrm00160. DOI: 10.2340/16501977-2792.
- Gutenbrunner C, Tederko P, Grabljevec K, Nugraha B. Responding to the World Health Organization Global Disability Action Plan in Ukraine: Developing a National Disability, Health and Rehabilitation Plan. J Rehabil Med. 2018 Apr 18;50(4):338-341. DOI: 10.2340/16501977-2294.
- Jesus TS, Landry MD. Global need: including rehabilitation in health system strengthening. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):665-666. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00207-5.
- Jette AM. Global Prevalence of Disability and Need for Rehabilitation. Phys Ther. 2021 Feb 4;101(2): pzab004. DOI: 10.1093/ptj/pzab004.

6. Rehabilitation in health systems. Geneva: World Health Organization; 2017. 92 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549974>
7. Rehabilitation in health systems: guide for action. Geneva: World Health Organization, 2019. 63 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515986>
8. Skempes D, Kiekens C, Malmivaara A, Michail X, Bickenbach J, Stucki G. Supporting government policies to embed and expand rehabilitation in health systems in Europe: A framework for action. *Health Policy*. 2022 Mar;126(3):158-172. DOI: 10.1016/j.healthpol.2021.06.014.
9. Stucki G, Bickenbach J, Frontera W. Why Rehabilitation Should be Included in International Healthy Ageing Agendas. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019 Apr;98(4):251-252. DOI:10.1097/PHM.0000000000001111.
10. Stucki G, Bickenbach J, Gutenbrunner C, Melvin J. Rehabilitation: the health strategy of the 21st century. *J Rehabil Med*. 2018 Apr 18;50(4):309-316. DOI: 10.2340/16501977-2200.
11. Taylor R, Zwisler AD, Uddin J. Global health-care systems must prioritise rehabilitation. *Lancet*. 2021 Dec 19;396(10267):1946-1947. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32533-2.
12. Template for rehabilitation information collection (TRIC): a tool accompanying the Systematic Assessment of Rehabilitation Situation (STARS). Geneva: World Health Organization; 2019. 40 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330956>
13. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2016. 120 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>
14. World report on ageing and health. World Health Organization, 2015. 247 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>

Новохацька Олеся Олексіївна,

доктор філософії (PhD),

асистент кафедри гігієни та екології № 1,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

alesya.novohacka@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0003-1834-7953>

м. Київ, Україна

Вавріневич Олена Петрівна,

доктор медичних наук, професор,

професор кафедри гігієни та екології № 1,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

elena-vavrinevich@ukr.net

<https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>

м. Київ, Україна

Бардов Василь Гаврилович,

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри гігієни та екології № 1

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>

м. Київ, Україна

Гігієнічна оцінка ризику при споживанні населенням контамінованої води пестицидами, рекомендованими для захисту насаджень картоплі

Широке застосування ксенобіотиків – хімічних сполук, що не мають природних біогеохімічних циклів, щороку призводить до забруднення ґрунтів України сільськогосподарського призначення. Забруднена хімікатами води може бути причиною алергічних захворювань, порушення обміну речовин, патології органів дихальної, серцево-судинної систем та онкологічних захворювань.

Мета. Гігієнічна оцінка ризику при споживанні населенням контамінованої води пестицидами, рекомендованими для захисту насаджень картоплі.

Матеріали і методи. Прогнозування можливої міграції досліджуваних пестицидів у підземні води проводили з урахуванням показників швидкості руйнації пестицидів у ґрунті (τ_{50}), коефіцієнту сорбції органічним вуглецем та розчинності у воді за індексом потенційного вимивання (GUS), SCI-GROW – скринінг концентрація в ґрунтових водах.

Результат. Результати оцінки ризику показали, що значення максимально можливого добового надходження досліджуваних пестицидів з водою (0,027-2,2740 мкг/добу) значно нижчі допустимого добового надходження досліджуваних діючих речовин (120-6000 мкг/добу), з урахуванням результатів польових досліджень, проведеними в Україні та інших європейських країн. Результати свідчать про відносно низький ризик для людини через надходження води, контамінованої пестицидами досліджуваних груп.

Висновки. 1. Доведено високу небезпечність забруднення підземних вод в ґрунтово-кліматичних умовах України досліджуваними гербіцидами, інсектицидами та фунгіцидами за показником GUS – індексом потенційного вимивання в ґрунтові води, який потрібно враховувати при їх застосуванні в системі хімічного захисту та вирішенні питання проведення моніторингових досліджень. 2. На підставі оцінки ризику для населення, встановлено відносно низький ризик для людини при споживанні води, контамінованої пестицидами досліджуваних груп. 3. Зазначене свідчить про необхідність врахування процесу міграції більшості досліджуваних пестицидів при вирішенні питання проведення моніторингових досліджень у ґрунті та воді.

Ключові слова: пестициди, ризик, вода, ґрунт, хімічний захист картоплі.

Novokhatskaa Olesia Oleksiivna, doctor of philosophy (PhD), Assistant of the Department of Hygiene and Ecology № 1 Bogomolets National Medical University, alesya.novohacka@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-1834-7953>, Kyiv, Ukraine

Vavrynevich Olena Petrivna, doctor of medical sciences, professor, Professor of the Department of Hygiene and Ecology № 1 Bogomolets National Medical University, elena-vavrinevich@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>, Kyiv, Ukraine

Bardov Vasylyl Gavrylovych, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Hygiene and Ecology № 1 Bogomolets National Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>, Kyiv, Ukraine

Hygienic assessment of the population risk due to consumption of water contaminated by pesticides recommended for the protection of potato plants

Widespread use of xenobiotics – chemical compounds that do not have natural biogeochemical cycles, annually leads to contamination of agricultural soils in Ukraine. Water contaminated with chemicals can cause allergic diseases, metabolic disorders, pathology of the respiratory, cardiovascular systems and cancer.

The purpose. Hygienic assessment of the population risk due to consumption of water contaminated by pesticides recommended for the protection of potato plants.

Materials and methods. Prediction of possible migration of studied pesticides into groundwater was carried out taking into account the rate of destruction of pesticides in soil (τ_{50}), the coefficient of sorption by organic carbon and solubility in water by the index of potential leaching, index of potential pollution of groundwater and surface water (GUS), SCI-GROW – screening concentration in groundwater.

Result. The results of the risk assessment showed that the values of the maximum possible daily intake of test pesticides with water (0.027-2.2740 $\mu\text{g/day}$) are significantly lower than the allowable daily intake of test substances (120-6000 $\mu\text{g/day}$), taking into account the results of field studies Ukraine and other European countries. The results indicate a relatively low risk to humans due to the inflow of water contaminated with pesticides of the studied groups.

Conclusions. 1. High risk of groundwater pollution in soil and climatic conditions of Ukraine by studied herbicides, insecticides and fungicides according to GUS – index of potential leaching into groundwater, which should be taken into account when using them in the chemical protection system and solving monitoring studies. 2. Based on the risk assessment for the population, a relatively low risk for humans due to the inflow of water contaminated with pesticides of the studied groups. 3. This indicates the need to take into account the migration process of most of the studied pesticides in addressing the issue of monitoring studies in soil and water.

Key words: pesticides, risk, water, soil, potato chemical protection.

Вступ. Широке застосування ксенобіотиків – хімічних сполук, що не мають природних біогеохімічних циклів, щороку призводить до забруднення ґрунтів України сільськогосподарського призначення [1, 2]. До таких сполук належать пестициди, які є однією із основних складових вирощування сільськогосподарської продукції. Однак, обираючи такий шлях захисту рослин, не слід забувати про наслідки їх впливу на навколишнє середовище [3]. Дослідження вчених показали, що використовуючи пестициди, фермер має можливість заощадити до 1 га родючих земель.

Хімічні засоби захисту рослин забезпечують лише тимчасову допомогу, оскільки з часом призводять до стійкості та розвитку резистентності. Даний факт зумовлює необхідність використання нових, більш дієвих речовин, які можуть мати негативний вплив на ґрунт, воду, повітря, якість продукції, на корисну флору і фауну, що у свою чергу, може призвести до прискорення процесів порушення біологічної рівноваги в природному середовищі [4].

В різних регіонах України щорічно зростають обсяги використання пестицидів, як складової успішного ведення сільськогосподарського виробництва [5]. Використання хімічних засобів захисту рослин в сільському господарстві може бути причиною їх потрапляння у воду поверхневих і підземних джерел. Забруднена хімікатами води може бути причиною алергічних захворювань, порушення обміну речовин, патологій органів дихальної, серцево-судинної систем та онкологічних захворювань [6].

Мета. Гігієнічна оцінка ризику при споживанні населенням контамінованої води пестицидами, рекомендованими для захисту насаджень картоплі.

Матеріали і методи. Проведені натурні експерименти з вивчення динаміки залишкових азоксістробіну, металаксилу-М, флуфенацету, метрибузину, імадаклоприду, диметоморфу, манкоцебу, фамоксадону, оксатіапіролін та диквату в об'єктах агроценозу (ґрунті, сільськогосподарській сировині) при застосуванні препаратів за Крузер, Юніформ, Артист, Колт Пауер, Філдер, Зорек Інкантія, Реглон Форте для захисту картоплі. Визначення залишків пестицидів здійснювали з використанням методів високоефективної рідинної та газорідинної хроматографії.

Прогнозування можливої міграції досліджуваних пестицидів у підземні води проводили з урахуванням показників швидкості руйнації пестицидів у ґрунті (τ_{50}),

коефіцієнту сорбції органічним вуглецем (K_{oc}) та розчинності у воді за індексом потенційного вимивання (GUS), SCI-GROW – скринінг концентрація в ґрунтових водах [7, 8].

Якщо величина GUS >2,8 – пестицид ймовірно вимивається у ґрунтові води; якщо <1,8 – пестицид ймовірно не вимивається в ґрунтові води; 1,8 – 2,8 – можливість вимивання пестициду в ґрунтові води незначна.

Для оцінки отриманих показників був використаний розроблений фахівцями Інституту гігієни та екології метод комплексної оцінки можливого негативного впливу на організм людини пестицидів при їх вимиванні у воду, що базується на встановленні максимально можливого добового надходження пестициду з водою (ММДНВ) та подальшому порівнянні з допустимим добовим надходженням пестициду з водою (ДДНВ) [9]. Ризик вважається допустимим, якщо отримана величини (P) ≤ 1 .

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням пакету статистичних програм IBM SPSS StatisticsBase v.22 та MS Excel.

Результати досліджень. Результати натурних досліджень показали, що в ґрунті через 1 годину, 3 і 7 діб після застосування досліджуваних препаратів вміст діючих речовин (д.р.) поступово знижувався та при зборі врожаю картоплі залишки пестицидів не перевищували орієнтовні допустимі концентрації в ґрунті.

На підставі результатів проведених натурних досліджень, з використанням методу математичного моделювання були розраховані параметри швидкості руйнації пестицидів у ґрунті (табл. 1). Аналіз даних наведених дозволив встановити класи небезпечності досліджуваних д.р. за показником стійкість у ґрунті.

Отримані результати показали, що період напівруйнації (T_{50}) манкоцебу склав менше 11 діб, що дозволило віднести речовину до IV класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [10]. До III класу небезпечності віднесено азоксістробін, металаксил-М, метрибузин, фамоксадон, оксатіапіролін, які мають T_{50} у ґрунті в діапазоні від 11 діб до 30 діб. Тіаметоксам, флуфенацет, імадаклоприд, диметоморф належать до стійких сполук (II клас небезпечності), оскільки їх T_{50} складало 30-60 діб, а дикват – до високостійких сполук (I клас небезпечності) – $T_{50} > 60$ діб.

Отримані нами результати математичного моделювання поведінки досліджуваних д.р. у ґрунті корелюють з даними літератури. Аналіз даних літератури

показав, що флуфенацет при проведенні натурних експериментів у ґрунтово-кліматичних умовах Німеччини розкладається в ґрунті з T_{50} 15-53 доби, північної частини Франції – 16-38 діб, південної частини Франції – 36-42 доби, Італії 38-48 діб. За даними досліджень проведених у Великобританії флуфенацет розкладається у ґрунті з T_{50} 16,5 діб. Відповідно, д.р. швидко піддається деградації в ґрунті до CO_2 [11].

Стійкість оксатіапіпроліну у ґрунті в ґрунтово-кліматичних умовах України склала 17,2 доби. Аналіз

даних літератури показав, що фотодеградація у вологих ґрунтах складає 28,2 доби, у сухих – 36,3 доби. В десяти польових дослідах проведених в Європі та північній Америці встановлено, що речовина розкладається зі швидкістю від 5 до 205 діб [11].

Аналогічні результати отримані при порівняльній оцінці стійкості інших досліджуваних діючих речовин в ґрунтово-кліматичних умовах України з країнами ЄС (табл. 2) [11]. В більшості випадків дані по стійкості д.р., отриманими за даними натурних досліджень

Таблиця 1

Норми витрати, параметри стійкості та міграції в ґрунтові води досліджуваних пестицидів

Діюча речовина	Норма витрати діючої речовини, кг/га при максимальній кількості обробок (МНВ)		τ_{50}^1 ґрунт, доба	τ_{50}^2 ґрунт, доба		GUS ¹	GUS ²
	мін.	макс.		мін.	макс.		
тіаметоксам	0,090	0,090	47,8	7,0	72,0	3,78	4,69
азоксистробін	0,483	0,483	16,6	120,9	261,9	1,5	2,65
металаксил-М	0,186	0,186	21,1	9,3	30,9	2,9	1,71
флуфенацет	0,600	0,600	32,9	38,0	43,0	2,1	2,23
метрибузин	0,438	0,4375	20,6	5,3	17,7	3,2	2,57
імідаклоприд	0,035	0,035	39,1	104,0	228,0	2,6	3,74
діметоморф	0,540	0,540	37,1	34,0	54,0	2,3	2,56
манкоцеб	3,600	3,600	6,9	1,0	3,0	0,84	-1,00
фамоксадон	0,653	0,6534	14,9	8,0	104,3	0,48	1,35
оксатіапіпролін	0,059	0,0594	17,2	31,5	138,5	0,01	0,43
дикват	0,600	0,600	64,2	598,0	>1000	-4,2	-6,85

Примітки:

- ¹ – результати отримані в ґрунтово-кліматичних зонах України;
- ² – дані отримані в країнах ЄС;
- ³ – з урахуванням значення ДДД затвердженої в Україні;
- ⁴ – з урахуванням значення ADI затвердженої в ЄС.

Таблиця 2

Комплексна оцінка можливого негативного впливу на організм людини досліджуваних пестицидів при їх вимиванні у воду

Діюча речовина	SCI-GROW ¹ , мкг/л	Добове надходження з 3 л води, мкг/добу	SCI-GROW ² , мкг/л	ДДД ¹	ДДН ³ , мкг/добу	ДДН з водою, мкг/добу	ДДД ²	ДДН ⁴ , мкг/добу	Величини ризику у.о.
тіаметоксам	$1,37 \times 10^{-01}$	0,4110	$3,14 \times 10^{-00}$	0,02	1200	240	0,026	1560	$1,7 \times 10^{-03}$
азоксистробін	$1,73 \times 10^{-02}$	0,0519	$1,98 \times 10^{-01}$	0,03	1800	360	0,2	12000	$1,4 \times 10^{-04}$
металаксил-М	$3,61 \times 10^{-02}$	0,1083	$8,56 \times 10^{-03}$	0,03	1800	360	0,08	4800	$3,0 \times 10^{-04}$
флуфенацет	$1,94 \times 10^{-01}$	0,5820	$9,99 \times 10^{-02}$	0,004	240	48	0,005	300	$1,0 \times 10^{-02}$
метрибузин	$7,58 \times 10^{-01}$	2,2740	$7,64 \times 10^{-02}$	0,004	240	48	0,013	780	$4,7 \times 10^{-02}$
імідаклоприд	$9,77 \times 10^{-03}$	0,0293	$9,29 \times 10^{-01}$	0,06	3600	720	0,06	3600	$4,0 \times 10^{-05}$
діметоморф	$6,70 \times 10^{-02}$	0,201	$1,69 \times 10^{-01}$	0,1	6000	1200	0,05	3000	$1,7 \times 10^{-04}$
манкоцеб	$3,06 \times 10^{-02}$	0,0918	$2,84 \times 10^{-06}$	0,005	300	60	0,05	3000	$1,5 \times 10^{-03}$
фамоксадон	$2,03 \times 10^{-02}$	0,0609	$3,19 \times 10^{-02}$	0,01	600	120	0,012	720	$5,0 \times 10^{-04}$
оксатіапіпролін	$1,16 \times 10^{-02}$	0,0348	$9,26 \times 10^{-03}$	0,1	6000	1200	1,04	62400	$2,9 \times 10^{-05}$
дикват	$9,00 \times 10^{-03}$	0,0270	$5,35 \times 10^{-03}$	0,002	120	24	0,002	120	$1,1 \times 10^{-03}$

Примітки:

- SCI-GROW – скринінг концентрація в ґрунтових водах;
- ДДН – допустиме добове надходження (ДДД \times 60);
- у.о. – умовні одиниці;
- ¹ – результати отримані в ґрунтово-кліматичних зонах України;
- ² – дані отримані в країнах ЄС;
- ³ – з урахуванням значення ДДД затвердженої в Україні;
- ⁴ – з урахуванням значення ADI затвердженої в ЄС.

в Україні, співпадають з даними отриманих в інших країнах, за винятком азоксистеробіну, імідаклоприду, оксатіапіпроліну, які розкладаються в ґрунтово-кліматичних зонах України швидше, що зумовлено відмінностями в нормах витрат, та особливостями типів ґрунтів.

Небезпечність міграції досліджуваних речовин в ґрунтово-кліматичних умовах України з ґрунту у підземні води за індексом GUS для диметоморфу і манкоцебу – середня, для решти речовин – висока. Отримані результати корелюють з даними отриманими в інших країнах, а також при застосування досліджуваних пестицидів на інших культурах [11, 12].

Зазначене свідчить про необхідність врахування процесу міграції більшості досліджуваних пестицидів в системі «ґрунт-ґрунтові води» при обґрунтуванні їх гігієнічних нормативів у ґрунті розрахунковим методом, а також при вирішенні питання проведення моніторингових досліджень у ґрунті та воді.

Для оцінки ризику для населення при споживанні контамінованої води зазначеною групою хімічних сполук нами було використано показники SCI-GROW, а також ризик ґрунтується на встановленні максимально можливого добового надходження пестициду з водою (ММДНВ) та подальшому порівнянні з допустимим добовим надходженням пестициду з водою (ДДНВ) [9]. Результати оцінки ризику показали, що значення максимально можливого добового надходження досліджуваних пестицидів з водою (0,027-2,2740 мкг/добу) значно нижчі допустимого добового надходження досліджуваних діючих речовин (120-6000 мкг/добу), з урахуванням результатів польових досліджень, проведеними

в Україні та інших європейських країн. Результати свідчать про відносно низький ризик для людини через надходження води, контамінованої пестицидами досліджуваних груп (табл. 2). Величини ризику коливаються в межах від $2,9 \times 10^{-05}$ до $1,1 \times 10^{-03}$.

Отримані результати корелюють з даними оцінки ризику при застосування інших груп та класів пестицидів на різних сільськогосподарських культурах [12, 13, 14].

Висновки.

1. Доведено високу небезпечність забруднення підземних вод в ґрунтово-кліматичних умовах України досліджуваними гербіцидами, інсектицидами та фунгіцидами за показником GUS – індексом потенційного вимивання в ґрунтові води, який потрібно враховувати при їх застосуванні в системі хімічного захисту та вирішенні питання проведення моніторингових досліджень.

2. На підставі оцінки ризику для населення, встановлено відносно низький ризик для людини при споживанні води, контамінованої пестицидами досліджуваних груп.

3. Зазначене свідчить про необхідність врахування процесу міграції більшості досліджуваних пестицидів при вирішенні питання проведення моніторингових досліджень у ґрунті та воді.

Перспективи подальших досліджень. На підставі отриманих результатів є необхідність проведення моніторингових досліджень щодо аналізу залишків пестицидів у воді водойм і оцінки ризику для людини при споживанні води, контамінованої пестицидами, що використовуються на інших культурах.

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:

Новохацька О.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Вавріневич О.П. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів;

Бардов В.Г. – ідея, мета, аналіз отриманих результатів.

ЛІТЕРАТУРА

- Solomenko L.I., Hihashvili N. A. Ekolohichna otsinka vplyvu pestytsydiv na toksychnist ґруntovoho seredovyscha. Ekolohiya, Ymmunolohiya y Byotekhnolohiya SWorld. Modern directions of theoretical and applied researches. [cited Des 13] Available from: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/conference/the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/march-2014>.
- Sydorchuk P. S. "Ekolohichni ryzyky ta naslidky zastosuvannya pestytsydiv." Multidisciplinary academic notes. Theory, methodology and practice. 2022; 27: 60. [In Ukrainian].
- Lishchuk, A. M., Parfeniuk, A. I., Horodyska, I. M., Borodai, V. V., Draha, M. V. Osnovni vazheli upravlinnia ekolohichnymy ryzykamy v ahrotsenozakh. Ahroekolohichni zhurnal. 2022; (2):74-85. [In Ukrainian].
- Popp J., Petó K., Nagy J. Pesticide productivity and food security. A review. Agronomy for Sustainable Development. 2012; 33(1):43–255. DOI: 10.1007/s13593-012-0105-x.
- Stankevych S.V. Rynok pestytsydiv Ukrainy. International forum: problems and scientific solutions 104 Agrotechnologies and agricultural industry. 2020:104-107. [In Ukrainian].
- Osokyna N.P. Soderzhanye khlororhanycheskykh pestytsydiv v podzemnykh vodakh y ykh vlyianye na bezopasnost zhyznedielnosti naseleniya Ukrainy. Zbirnyk naukovykh prats instytutu heokhimii navkolyshnoho seredovyscha, 2012; (21):10-15. [In Ukrainian].
- Gustafson, D.I. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. Environmental Toxicology and Chemistry. 1989;(8):339-357.
- Cohen, S. Recent examples of pesticide assessment and regulation under FQPA. Agricultural chemical news. 2000:41-43.
- A.M. Antonenko, O.P. Vavrinevych, S.T. Omelchuk, M.M. Korshun Prediction of pesticide risks to human health by drinkingwater extracted from underground sources. Georgian Medical News. 2015; 7-8 (244-245):99–106.
- Pestytsydy. Klyasyfikatsiia za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98. [Zatv. 28.08.98]. Zb. vazhlyvykh ofitsiynykh materialiv z sanitarnykh i protyepidemichnykh pytan. 2000; 9(1): 249–266. [In Ukrainian].

11. PPDB: Pesticide Properties Data Base. [cited 2019 June 13]. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>. Title from screen.
12. Antonenko A. M., Vavrinevych O. P., Omelchuk S. T., Korshun M. M. Comparative hygienic risk assessment of groundwater contamination by herbicides of different chemical classes and hazard prediction for human after consumption of contaminated water. *Journal of Education Health and Sport*. 2016; 6(9):873-882.
13. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Korshun M.M. Porivnialna hihienichna otsinka stiikosti u grunti ta ryzyku zabrudnennia hruntovykh vod insektytsydamy riznykh khimichnykh klasiv i prohnoz nebezpechnosti dlia liudyny pry vzhyvanni kontaminovanoi vody. *Problemy kharchuvannia*. 2016; 2(45):31-39. [In Ukrainian].
14. Antonenko A.N., Vavrynevych E.P., Korshun M.M., Omelchuk S.T. Sravnytelnaiia otsenka ryska zahiaznenyia hruntovykh vod funhytsydamy raznykh klassov y prohnoz opasnosti dlia cheloveka pry upotreblenyy kotamynyrovannoi vody. *Zdorove y okruzhaiushchaia sreda: sb. nauch.tr. – Mynsk: RNMB*. 2015; 2(25):176-181. [In Ukrainian].

Плужнікова Тетяна Владиславівна,
кандидат медичних наук,
старший викладач кафедри громадського здоров'я
з лікарсько-трудовою експертизою,
Полтавський державний медичний університет
pluznikovat197@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8300-854X>
м. Полтава, Україна

Ляхова Наталія Олександрівна,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри громадського здоров'я
з лікарсько-трудовою експертизою,
Полтавський державний медичний університет
natanew2017@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0003-0503-9935>
м. Полтава, Україна

Краснова Оксана Іванівна,
викладач кафедри громадського здоров'я
з лікарсько-трудовою експертизою,
Полтавський державний медичний університет
krasnovaoksana197@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9819-1818>
м. Полтава, Україна

Аналіз показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017-2021 років

Вступ. Туберкульоз є серйозною соціальною легко заразною інфекцією. Ймовірність захворіти на них існує у кожного. Майже в усіх країнах світу туберкульоз є першорядною складовою загальнодержавної політики. Туберкульоз в Україні також залишається складною проблемою. Без належного лікування хворих на туберкульоз, медицина безсила у боротьбі з цією недугою. Комплексне, своєчасне і поступове лікування хворих із легеневою формою туберкульозу забезпечує відновлення здоров'я хворого, збереження або відновлення працездатності, поліпшення епідеміологічної ситуації в результаті ліквідації джерела бактеріовиділення та переривання шляху передачі інфекції.

Мета. Метою дослідження стало вивчення динаміки показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом останніх п'яти років.

Матеріали та методи. Дані щодо динаміки показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017-2021 років проаналізовано з використанням контент-аналізу, методу системного і порівняльного аналізу, бібліосемантичного методу вивчення відповідних наукових робіт, даних Центру медичної статистики МОЗ в Україні, а також медико-статистичного методу – для статистичної обробки матеріалів дослідження. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення «Statistica» 6.0 (StatSoft Ins, США).

Результати досліджень та їх обговорення. У основній частині статті проаналізовано статистичні дані первинної захворюваності і поширеності захворюваності на туберкульоз серед усього населення в цілому, серед дітей віком від 0 до 14 років та від 15 до 17 років, розрахований темп приросту у відсотках (%) за п'ять років із 2017 до 2021 року, визначені тенденції показників первинної інвалідності внаслідок туберкульозу серед дорослого і працездатного населення. Встановлені області із найбільшими і найменшими показниками поширеності і первинної захворюваності на туберкульоз по Україні.

Висновки. У результаті проведеного дослідження було визначено, що за останні п'ять років спостерігається коливання показників первинної захворюваності, поширеності та показників інвалідності серед хворих на туберкульоз, але ж в цілому зафіксовано тенденції до зниження цих показників серед населення України.

Ключові слова: первинна захворюваність, загальна захворюваність, інвалідність, туберкульоз, населення, діти, підлітки, динаміка, тенденції.

Pluzhnikova Tetyana Vladyslavivna, Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer of the Department of Public Health with a medical and labor examination, Poltava State Medical University, pluznikovat197@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8300-854X>, Poltava, Ukraine

Lyakhova Natalia Oleksandrivna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health with a medical and labor examination, Poltava State Medical University, natanew2017@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0503-9935>, Poltava, Ukraine

Krasnova Oksana Ivanovna, Teacher of the Department of Public Health with a medical and labor examination, Poltava State Medical University, krasnovaoksana197@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9819-1818>, Poltava, Ukraine

Analysis of indicators of the prevalence and incidence of tuberculosis among the population of Ukraine during 2017-2021

Introduction. Tuberculosis is a serious social infection that is easily contagious. The probability of getting sick with them exists for everyone. In almost all countries of the world, tuberculosis is a primary component of national policy. Tuberculosis in Ukraine also remains a difficult problem. Without proper treatment of tuberculosis patients, medicine is powerless in the fight against this disease. Comprehensive, timely and gradual treatment of patients with the pulmonary form of tuberculosis ensures restoration of the patient's health, preservation or restoration of work capacity, improvement of the epidemiological situation as a result of elimination of the source of bacterial excretion and interruption of the path of infection transmission.

Purpose of research. The purpose of the study was to study the dynamics of the prevalence and incidence of tuberculosis among the population of Ukraine over the past five years.

Materials and methods. Data on the dynamics of the prevalence and incidence of tuberculosis among the population of Ukraine during 2017-2021 were analyzed using content analysis, the method of systematic and comparative analysis, the bibliosemantic method of studying relevant scientific works, the data of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine in Ukraine, as well as medical and statistical method - for statistical processing of research materials. Statistical processing was carried out using the software "Statistica" 6.0 (StatSoft Ins, USA).

Research results and their discussion. In the main part of the article, the statistical data of the primary incidence and prevalence of tuberculosis among the entire population as a whole, among children aged 0 to 14 and 15 to 17 years, are calculated, the rate of increase in percent (%) for five years from 2017 until 2021, the trends of indicators of primary disability due to tuberculosis among the adult and able-bodied population are determined. Regions with the highest and lowest rates of prevalence and primary incidence of tuberculosis in Ukraine were determined.

Conclusions. As a result, it was determined that over the past five years there has been a fluctuation in the indicators of primary morbidity, prevalence, and indicators of disability, but in general, trends towards a decrease in these indicators among the population of Ukraine have been recorded.

Key words: primary morbidity, general morbidity, disability, tuberculosis, population, children, adolescents, dynamics, trends.

Вступ. Туберкульоз, як інфекційна хвороба, займає одне з перших місць в світі по смертності та інвалідації серед населення різних вікових груп людей. Особливостями цього захворювання є те, що воно вражає найчастіше легені, рідше – нирки, спинний мозок та інші органи. Небезпечною для оточуючих є лише легенева, відкрита форма туберкульозу (активне бактеріовиділення) [1, 2]. Шлях передачі туберкульозу повітряно-крапельний та контактно-побутовий. Людина може заразитися від іншої людини під час розмови, чхання, кашлю. Кожна людина може захворіти на туберкульоз, незалежно від віку, статі і соціального положення. Проте є деякі фактори, які сприяють високому ризику захворювання: стан імунної системи (діти, в яких вона не до кінця сформована, люди літнього віку, населення зі зниженою резистентністю організму внаслідок хвороби); тривалість контакту зі збудником; погані житлові умови; низька санітарна культура населення; шкідливі звички.

Для запобігання туберкульозу система охорони здоров'я розробила профілактичні заходи, а саме вакцину БЦЖ, яка вводиться дітям вже в перші 5 днів. Проте вона не захищає від усіх форм туберкульозу. Також на теперішній час діагностика цієї хвороби дуже розвинена, тому є можливість виявити захворювання вже на ранніх стадіях і почати лікування. Необхідно пам'ятати, що туберкульоз – це виліковна хвороба [3, 4]. Комплексне, своєчасне і поступове лікування хворих із легеневою формою туберкульозу забезпечує відновлення здоров'я хворого, збереження або відновлення працездатності, поліпшення епідеміологічної ситуації в результаті ліквідації джерела бактеріовиділення та переривання шляху передачі інфекції [5, 6].

Мета дослідження. Вивчення динаміки показників поширеності та захворюваності на туберкульоз серед населення України протягом 2017-2021 років.

Методологія та методи дослідження Дані щодо динаміки показників поширеності та захворюваності

на туберкульоз серед населення України протягом 2017-2021 років проаналізовано з використанням контент-аналізу, методу системного і порівняльного аналізу, бібліосемантичного методу вивчення відповідних наукових робіт, а також медико-статистичного методу – для статистичної обробки матеріалів дослідження. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення «Statistica» 6.0 (StatSoft Ins, США).

Виклад основного матеріалу дослідження. На сьогодні туберкульоз розглядають як одну з найбільш серйозних загроз здоров'ю людини у світовому масштабі, як проблему надзвичайного характеру. За даними Центру медичної статистики МОЗ в Україні [7, 8, 9] протягом 2017-2021 років первинна захворюваність на туберкульоз, включно з його рецидивами, зменшилась на 31,5 %, що видно із таблиці 1.

Захворюваність серед дітей віком 0-14 років у цей період знизилась на 20,4 % (табл. 2), а серед дітей віком 15-17 років – майже на 50,0 % (табл. 3).

Але ж порівняно з 2020 роком відмічається незначне зростання показників захворюваності на туберкульоз серед усього населення в Україні майже на 3,5 %, а також серед дітей віком 0-14 років на 26,7 % у 2021 році. Найбільший показник захворюваності серед усіх областей України протягом п'яти років має Одеська область, хоча і спостерігається деяке зниження цього показника з 2017 до 2021 роки на 12,4 %. Найменший показник захворюваності на туберкульоз серед усіх областей України у 2021 році відмічається в Тернопільській області, де він склав 18,8 на 100 тис. всього населення [8]. Також необхідно відмітити зниження поширеності усіх форм активного туберкульозу серед усього населення України протягом 2017-2021 рр. на 37,8 % (табл. 4)

Поширеність всіх форм активного туберкульозу серед дітей віком 0-14 років та серед дітей віком 15-17 років також має тенденцію до зниження на

Захворювання на туберкульоз серед усього населення в Україні [7]

№ п/п	Адміністративні території	На 100 тисяч населення				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-	-
2	Вінницька	39,2	40,9	44,6	27,6	21,1
3	Волинська	57,9	52,7	50,3	37,9	48,0
4	Дніпропетровська	64,5	61,1	63,9	50,5	56,5
5	Донецька	59,3	59,6	56,2	46,7	40,9
6	Житомирська	61,7	60,3	57,9	36,0	40,0
7	Закарпатська	59,2	59,8	60,6	44,0	49,2
8	Запорізька	58,8	61,4	54,5	41,0	39,0
9	Івано-Франківська	51,2	47,1	42,4	24,5	25,0
10	Київська	67,0	63,6	61,5	41,3	40,6
11	Кіровоградська	70,3	65,7	68,0	45,8	41,2
12	Луганська	48,3	58,6	50,4	37,7	39,7
13	Львівська	53,9	51,9	50,4	35,2	38,6
14	Миколаївська	59,7	57,5	54,8	40,6	41,7
15	Одеська	107,8	115,2	113,1	73,6	84,9
16	Полтавська	52,8	48,6	41,4	30,2	26,8
17	Рівненська	43,6	41,8	41,5	30,6	31,7
18	Сумська	54,7	55,1	49,9	32,9	33,4
19	Тернопільська	37,3	33,3	34,6	18,3	18,8
20	Харківська	42,5	39,8	40,2	28,1	29,0
21	Херсонська	73,0	65,3	60,9	44,4	39,3
22	Хмельницька	47,7	46,6	45,9	30,0	26,3
23	Черкаська	50,3	46,2	45,1	32,3	33,5
24	Чернівецька	31,9	27,7	34,7	18,4	20,7
25	Чернігівська	58,7	57,5	46,9	36,1	42,5
26	м. Київ	43,1	38,7	39,6	24,5	24,5
	Україна	51,9	50,5	49,2	34,3	35,5

Таблиця 2

Захворюваність на туберкульоз (нові випадки + рецидиви) серед дітей віком 0-14 років [7]

№ з/п	Адміністративні території	На 100 тис. відповідного населення				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-	-
2	Вінницька	5,7	8,6	12,8	7,1	6,8
3	Волинська	5,8	7,8	6,4	7,4	12,0
4	Дніпропетровська	21,8	20,1	16,7	10,2	11,8
5	Донецька	6,9	5,4	7,8	4,5	2,0
6	Житомирська	17,4	15,1	13,3	2,5	3,6
7	Закарпатська	7,2	7,6	7,2	3,2	10,6
8	Запорізька	22,4	23,3	23,1	21,1	26,6
9	Івано-Франківська	7,6	6,3	7,2	2,6	10,5
10	Київська	9,8	8,8	10,6	6,5	6,7
11	Кіровоградська	8,2	6,9	11,9	11,5	24,2
12	Луганська	6,6	12,3	4,6	5,9	6,1
13	Львівська	8,0	5,6	6,8	2,7	1,5
14	Миколаївська	6,2	7,3	4	6,4	6,5
15	Одеська	12,8	15,4	16,1	9	7,5
16	Полтавська	7,0	5,5	3,5	2,5	3,1
17	Рівненська	5,0	3,8	5,9	3,4	6,0
18	Сумська	14,4	8,9	9,8	2,1	8,7
19	Тернопільська	1,8	2,4	1,2	2,4	0,0
20	Харківська	10,3	9,5	9,8	13,7	14,0
21	Херсонська	18,3	7,7	14,3	4,2	4,9
22	Хмельницька	5,4	4,5	5	2	3,1
23	Черкаська	12,8	15,8	10,1	10,3	15,4
24	Чернівецька	3,2	5,1	1,3	0,6	2,0
25	Чернігівська	8,6	10,1	9,6	4,5	6,2
26	м. Київ	4,1	4	5	1,8	0,4
27	Україна	9,3	8,9	9	5,9	7,4

Таблиця 3

Захворюваність на туберкульоз серед дітей віком 15-17 років включно (нові випадки+рецидиви) [7]

№ з/п	Адміністративні території	На 100 тис. населення				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-	-
2	Вінницька	13,6	13,8	9,3	11,3	6,7
3	Волинська	35,2	23,5	3,0	17,3	22,1
4	Дніпропетровська	42,3	28,5	22,3	16,3	15,8
5	Донецька	20,2	27,5	31,7	10,8	12,9
6	Житомирська	19,8	17,1	14,4	11,1	19,0
7	Закарпатська	21,9	21,9	24,4	18,7	20,2
8	Запорізька	12,4	31,4	32,8	40,4	17,5
9	Івано-Франківська	19,1	24,1	21,9	7,1	6,9
10	Київська	24,0	21,6	34,7	12,9	17,9
11	Кіровоградська	28,1	20,3	28,5	11,9	7,8
12	Луганська	17,7	12,2	36,7	18,1	5,9
13	Львівська	22,2	7,0	19,4	8,0	3,9
14	Миколаївська	37,2	40,9	10,0	16,2	6,3
15	Одеська	62,8	50,6	59,6	38,9	30,2
16	Полтавська	23,2	8,8	14,8	14,5	8,5
17	Рівненська	10,0	5,1	5,1	7,4	9,6
18	Сумська	33,3	15,5	19,8	11,7	15,4
19	Тернопільська	22,7	3,3	13,4	0,0	15,9
20	Харківська	22,7	24,4	20,3	10,4	14,6
21	Херсонська	28,0	32,0	28,0	41,1	16,9
22	Хмельницька	14,0	11,4	14,4	2,8	13,9
23	Черкаська	25,9	16,6	16,8	23,2	13,1
24	Чернівецька	17,9	10,9	11,2	3,6	3,5
25	Чернігівська	16,1	16,3	20,7	8,1	8,0
26	м. Київ	11,1	7,6	9,4	12,2	9,6
Україна		23,3	19,0	20,0	14,2	12,5

Таблиця 4

Поширеність всіх форм активного туберкульозу серед усього населення України [8]

№ з/п	Адміністративні території	На 100 тисяч населення				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-	-
2	Вінницька	59,3	57,1	63,9	52,8	46,6
3	Волинська	76,5	66,9	61,6	42,8	45,0
4	Дніпропетровська	109,0	110,5	109,6	73,2	74,1
5	Донецька	80,9	75,0	69,6	54,1	38,5
6	Житомирська	106,2	96,8	87,0	50,7	46,9
7	Закарпатська	98,1	89,8	93,9	73,7	73,4
8	Запорізька	106,3	105,9	93,4	68,8	50,4
9	Івано-Франківська	59,0	56,3	50,1	32,3	24,4
10	Київська	99,0	93,1	84,3	55,8	52,6
11	Кіровоградська	100,0	97,6	95,3	88,1	71,9
12	Луганська	87,7	87,7	77,0	65,4	51,4
13	Львівська	56,5	53,0	49,5	31,3	31,6
14	Миколаївська	115,0	125,9	113,9	92,7	95,5
15	Одеська	156,1	161,0	150,3	117,3	136,7
16	Полтавська	83,2	74,3	71,2	57,9	50,9
17	Рівненська	68,0	64,2	63,7	50,8	44,4
18	Сумська	67,8	63,5	55,7	22,2	25,0
19	Тернопільська	50,3	46,3	41,1	23,9	23,1
20	Харківська	62,0	58,9	55,9	45,1	39,8
21	Херсонська	107,3	96,8	85,6	72,1	59,7
22	Хмельницька	60,9	59,3	56,6	41,1	35,1
23	Черкаська	78,5	71,5	66,5	45,5	38,6
24	Чернівецька	56,9	53,0	53,6	39,7	39,1
25	Чернігівська	92,3	90,6	76,3	61,0	61,5
26	м. Київ	50,9	47,5	44,0	29,9	23,0
Україна		76,6	74,0	69,4	50,9	47,6

23,2 % і майже на 31,0 % відповідно. Найбільші показники поширеності туберкульозу, як і первинної захворюваності на туберкульоз, протягом 2017-2021 років залишаються в Одеській області. Найменші показники поширеності всіх форм активного туберкульозу серед усіх областей України у 2021 році відмічаються у Тернопільській області і у м. Київ [8].

За даними статистики протягом останніх 5 років найбільша захворюваність медичних працівників, які надають допомогу хворим на туберкульоз зафіксована у 2019 році і становила 29,7 на 10 тис. працівників (табл. 5). А серед медичних працівників інших напрямлень найбільша захворюваність відмічається у 2017 році (6,4 на 10 тис. працівників). Найбільше випадків в цей рік зареєстровано в Дніпропетровській області (58), а найменша кількість – у Полтавській області (3).

Важливою проблемою є те, що на туберкульоз страждає велика кількість працездатного населення, що призводить до стійкої втрати працездатності. Серед дорослого і працездатного населення абсолютний показник первинної інвалідності внаслідок туберкульозу зменшився у 2021 році у порівнянні з попереднім роком на 17,7 % і на 20,0 % відповідно (табл. 6) [9].

Але дані показники мають тенденцію до зниження не в усіх областях України, в Запорізькій області за останні два роки абсолютні показники первинної інвалідності серед дорослого і працездатного населення мали тенденцію до зростання на 7,6 % і майже на 8,0 % відповідно.

Щороку 24 березня відзначається Всесвітній день боротьби з туберкульозом, щоб привернути увагу громадськості до катастрофічних медичних, соціальних та економічних наслідків цієї хвороби та активізувати зусилля щодо ліквідації глобальної епідемії туберкульозу. Хвороба залишається однією з найбільш смертоносних інфекцій у світі. Щодня від туберкульозу помирає понад 4 тис. осіб, і близько 28 тис. людей хворіють на цю хворобу [10]. Пандемія COVID-19 перекреслила успіхи, досягнуті у боротьбі з туберкульозом. У 2020 р. вперше більш ніж за десять років було відзначено зростання кількості випадків смерті від туберкульозу. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оновила рекомендації щодо ведення дітей та підлітків із туберкульозом. Основні зміни торкнулися методів діагностики та зниження тривалості рекомендованих курсів лікування [11].

Висновки з дослідження. У 2022 р. Всесвітній день боротьби з туберкульозом відзначався під гаслом «Мобілізуємо ресурси для боротьби з туберкульозом. Врятуємо життя!», який говорив про нагальну необхідність вкладення ресурсів у заходи щодо активізації боротьби з туберкульозом та виконання прийнятих світовими лідерами зобов'язань щодо ліквідації цього захворювання. Мобілізація ресурсів дозволить врятувати мільйони життів та прискорити ліквідацію епідемії туберкульозу.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення даної теми, аналізу показників поширеності і захворюваності на туберкульоз.

Таблиця 5

Захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів [8]

№ з/п	Адміністративні території	На 10 тис. працівників ПТЗ				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-	-
2	Вінницька	26,2	30,1	30,6	37,0	0,0
3	Волинська	37,6	27,3	47,3	51,3	53,2
4	Дніпропетровська	42,6	24,0	39,6	38,8	0,0
5	Донецька	13,6	65,3	16,1	44,0	0,0
6	Житомирська	36,8	0,0	34,2	0,0	55,6
7	Закарпатська	9,9	34,1	46,8	91,2	0,0
8	Запорізька	94,6	97,8	49,6	17,1	0,0
9	Івано-Франківська	21,3	0,0	48,5	33,2	30,8
10	Київська	61,7	0,0	0,0	0,0	0,0
11	Кіровоградська	0,0	0,0	0,0	29,9	62,3
12	Луганська	0,0	0,0	0,0	55,6	45,2
13	Львівська	15,9	5,7	16,1	17,6	16,8
14	Миколаївська	26,6	70,2	53,6	0,0	68,3
15	Одеська	9,0	19,2	14,9	0,0	0,0
16	Полтавська	0,0	46,5	63,9	21,3	0,0
17	Рівненська	12,7	51,9	49,5	0,0	0,0
18	Сумська	21,5	23,0	0,0	44,8	0,0
19	Тернопільська	13,0	16,8	0,0	39,7	0,0
20	Харківська	6,7	21,0	11,4	12,2	44,1
21	Херсонська	0,0	13,2	65,6	108,3	0,0
22	Хмельницька	0,0	0,0	36,8	0,0	0,0
23	Черкаська	29,9	31,0	0,0	0,0	0,0
24	Чернівецька	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25	Чернігівська	12,0	22,7	50,9	0,0	0,0
26	м. Київ	20,6	15,3	80,3	0,0	0,0
	Україна	19,5	22,0	29,7	25,0	14,3

Показники первинної інвалідності внаслідок туберкульозу серед населення дорослого та працездатного віку [9]

№ з/п	Адміністративні території	дорослого населення працездатного населення			
		на 10 тис. відповідного населення		на 10 тис. відповідного населення	
		2020	2021	2020	2021
1	АР Крим	-	-	-	-
2	Вінницька	1,41	1,01	1,99	1,43
3	Волинська	1,15	0,81	1,53	1,09
4	Дніпропетровська	1,00	0,76	1,35	1,05
5	Донецька	1,06	0,69	1,50	1,01
6	Житомирська	0,96	0,84	1,30	1,16
7	Закарпатська	1,05	1,13	1,26	1,36
8	Запорізька	0,88	1,13	1,24	1,56
9	Івано-Франківська	0,76	0,68	1,02	0,64
10	Київська	0,89	0,84	1,20	1,14
11	Кіровоградська	1,31	1,06	1,80	1,42
12	Луганська	1,41	0,86	2,03	1,27
13	Львівська	1,40	1,17	1,88	1,56
14	Миколаївська	1,25	0,74	1,72	0,95
15	Одеська	1,41	0,92	1,88	1,23
16	Полтавська	1,09	0,85	1,52	1,22
17	Рівненська	0,75	0,49	0,94	0,64
18	Сумська	0,32	0,28	0,45	0,39
19	Тернопільська	0,89	0,48	1,20	0,66
20	Харківська	0,47	0,48	0,63	0,65
21	Херсонська	1,36	2,24	3,21	3,05
22	Хмельницька	0,80	0,50	1,04	0,69
23	Черкаська	0,70	0,78	0,96	1,08
24	Чернівецька	0,17	0,07	0,21	0,08
25	Чернігівська	0,96	0,81	1,40	1,19
26	м. Київ	0,32	0,46	0,37	0,28
	Україна	0,96	0,79	1,30	1,04

Інформація про конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність третіх сторін як джерел підтримки даного дослідження.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи. Кожен з авторів займався пошуком та аналізом літературних джерел, написанням рукопису та його редагуванням.

ЛІТЕРАТУРА

- Polishchuk LM., Radaieva IM., Ustianska OV. Tuberkuloz–sotsialna problema v Ukraini. Molodyi vchenyi. 2017; 11: 92-95.
- Feshchenko YI. Borotba z tuberkulozom v Ukraini: dosiahnennia i problemy; Zdorovia Ukrainy. 2017; 4 (32): 51-55.
- Feshchenko YI. Suchasni tendentsii vyvchennia problem tuberkulozu. Ukrainyskyi pulmonolohichnyi zhurnal. 2019; 1: 8-24.
- Zhavrichenko KV. Tuberkuloz lehen yak hlobalna problema usoho svitu. Medsestrynstvo. 2019; № 3; 17-21.
- Melnyk VM., Novozhylova IO., Matusevych VH. Problema nyzkoj efektyvnosti likuvannia khvorykh na tuberkuloz lehen. Ukrainyskyi pulmonolohichnyi zhurnal. 2019; 1: 25-32.
- Feshchenko, YI., Melnyk, VM., Turchenko, LV. Osnovni zasady optymizatsii protytuberkuloznykh zakhodiv i reformuvannia protytuberkuloznoi sluzhby v Ukraini. Zhurnal Natsionalnoi akademii medychnykh nauk Ukrainy. 2017.; 21(2): 221-227.
- Tuberkuloz v Ukraini (analytychno-statystychnyi dovidnyk); Tsentri hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Kyiv, 2019. Available from: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statisticalinformation_2018_dovidnyk.pdf.
- Matskov O, Matiushkina K, Prylepina L, Tuberkuloz v Ukraini: Analitychno-statystychnyi dovidnyk za 2019 rik; Tsentri hromadskoho zdorovia. Kyiv; 2020: 197 p.
- Ukrainska baza medyko-statystychnoi informatsii / DZ «Tsentri medychnoi statystyky MOZ Ukrainy». [Internet]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/news.html>.
- Vsesvitni den borotby z tuberkulozom. [Internet]. Available from: https://zsmu.edu.ua/new_2930.html.
- Ustinov OV. MOZ Ukrainy povidomliaie pro rozroblennia kontseptsii prohramy protydii tuberkulozu. Ukrainyskyi medychnyi chasopys. 2017; 3: 22-27.

УДК 616.716-002.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.29>

*Домище Мар'ян Юрійович,
старший викладач кафедри стоматології
та клінічних дисциплін
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
marjan100mat@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7231-8814>
м. Ужгород, Україна*

Моніторингова оцінка ефективності ТЕС-терапії після стоматологічних втручань

Вступ. Рановий процес після стоматологічних операцій є найчастішою причиною ускладнень, що вимагає моніторингової оцінки, а також впровадження нових немедикаментозних методів терапії, до яких належить ТЕС-терапія.

Мета дослідження. Узагальнити інформацію щодо впливу ТЕС-терапії на мікроциркуляцію слизової ясен в динаміці загоєння рани.

Матеріал та методи. У дослідженні взяли участь 233 пацієнти, які були розподілені на дві репрезентативні групи: 105 – на тлі застосування ТЕС-терапії в комплексному лікуванні чистих, гнійних і гнійно-некротичних ран у стоматологічних пацієнтів та 128 – при традиційному лікуванні. Проведена моніторингова оцінка мікроциркуляції на тлі загоєння рани на 6-ту і 9-ту добу після оперативного втручання.

За допомогою лазерної доплерометрії (ЛДМ) проводилась оцінка мікроциркуляції на межі дефекту (1-2 мм) від краю рани слизової ясен. Під час дослідження вираховувалися середні значення показників перфузії тканини ясен (М, Кв) нейрогенного і біогенного тону (НГ, МГ) та показник шунтування прекапілярів (ПШ).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед усіх пацієнтів на тлі ТЕС-терапії порівняно з традиційною спостерігалася позитивні зміни серед показників перфузії (М, Кв), нейрогенного і міогенного тону (НГ, МГ) та індексу прекапілярного шунтування, що свідчить про покращення кровопостачання та збільшення оксигенації пародонта. Це позитивно вплинуло на темпи заживлення рани, на що вказують клінічні спостереження.

Висновки. 1. Використання ТЕС-терапії в комплексному лікуванні ранового процесу у стоматологічних хворих суттєво покращує мікроциркуляцію рани, що сприяє більш швидкому її загоєнню.

2. Стабілізація мікроциркуляції на тлі ТЕС-терапії забезпечується впливом транскраніальної електростимуляції на підкорковій структурі мозку.

3. Під дією ТЕС-терапії стабілізується нейрогенний і міогенний тонус судин мікроциркуляторного русла, що зменшує шунтування і покращує оксигенацію тканин пародонта.

Ключові слова: рани, мікроциркуляція, транскраніальна електростимуляція.

Domisheche Marian Yuriiovich, Senior Lecturer at the Department of Stomatology and clinical disciplines, Uzhhorod National University, Faculty of Dentistry, marjan100mat@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7231-8814>, Uzhhorod, Ukraine

Monitoring evaluation of the effectiveness of TES therapy after dental interventions

Introduction. The wound process after dental operations is the most frequent cause of complications, which requires monitoring evaluation, as well as the introduction of new non-drug therapy methods, which include TES therapy.

The purpose of the study. Summarize information on the effect of TES therapy on the microcirculation of the gingival mucosa in the dynamics of wound healing.

Material and methods. 233 patients participated in the study, who were divided into two representative groups: 105 – on the background of the use of TES therapy in the complex treatment of clean, purulent and purulent-necrotic wounds in dental patients, and 128 – during traditional treatment. A monitoring assessment of microcirculation was carried out against the background of wound healing on the 6th and 9th day after surgery.

Laser dopplerometry (LDM) was used to assess microcirculation at the border of the defect (1-2 mm) from the edge of the gingival mucosa wound. During the study, the average values of gingival tissue perfusion (M, Kv), neurogenic and biogenic tone (NG, MG) and precapillary shunting index (PS) were calculated.

Research results and their discussion. Among all patients, positive changes were observed among the perfusion indicators (M, Kv), neurogenic and myogenic tone (NG, MG) and precapillary shunting index, which indicates an improvement in blood supply and an increase in oxygenation of the periodontium. This had a positive effect on the rate of wound healing, as indicated by clinical observations.

Conclusions. 1. The use of TES therapy in the complex treatment of the wound process in dental patients significantly improves the microcirculation of the wound, which contributes to faster healing.

2. Stabilization of microcirculation against the background of TES therapy is ensured by the effect of transcranial electrical stimulation on the subcortical structures of the brain.

3. Under the influence of TES-therapy, the neurogenic and myogenic tone of vessels of the microcirculatory channel is stabilized, which reduces shunting and improves oxygenation of periodontal tissues.

Key words: wounds, microcirculation, transcranial electrical stimulation.

Вступ. Регенеративний процес в рані є не тільки функцією часу, але і супроводжується комплексом складних молекулярних та клітинних змін, що виникають після ушкодження і тісно пов'язані з перфузією тканин, де ключову роль відіграє стан мікроциркуляції [1, 3, 4, 5, 6].

Відомо, що транскраніальна електростимуляція (ТЕС) позитивно впливає не тільки на усунення «больового синдрому», але і на ланки мікроциркуляторного русла [2].

Тому, використання даного методу в комплексному лікуванні ран після стоматологічних операцій є актуальним завданням.

Мета дослідження. Узагальнити інформацію щодо впливу ТЕС-терапії на мікроциркуляцію слизової ясен в динаміці загоєння рани.

Матеріали та методи. На моделях чистих, гнійних і гнійно-некротичних ран в порівняльному аспекті вивчений вплив ТЕС-терапії на мікроциркуляцію у рані на стадії загоєння 6-та і 9-та доба у 105 стоматологічних пацієнтів після екстракції зубів з атіповим ростом (І група), періостотомії (ІІ група) та при хірургічному лікуванні пародонту ІІІ-ІV ступеню (ІІІ група). Аналогічно виділено три репрезентативні групи із 128 осіб після оперативних втручань на тлі традиційного лікування ранового процесу.

Реєстрацію мікроциркуляції визначали за допомогою лазерної доплерометрії (ЛДМ) в адаптованих умовах за допомогою аналізатора ЛАКК-02 виробництва «НП ЛАЗМА» (виконання) для стоматології при довжині хвилі 630 нм у видимій червоній ділянці спектру на межі дефекту (1-2 мм) від краю рани слизової ясен, що дозволяє оцінити периферичну мікроциркуляцію та зміну перфузії.

Аналіз отриманих даних проводили на основі зміни середніх значень перфузії тканин ділянки ясен (М, Кв) та оцінки розрахункових показників нейрогенного (НГ) та міогенного тону (МГ), а також показника шунту-

вання в прекапілярах (ПШ), що відображають стан перфузії в міогенному діапазоні [3].

Статистична обробка проведена методом варіаційної статистики з використанням критерію достовірності Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2003. Відмінності вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлений взаємозв'язок між клінічною картиною ранового процесу і станом мікроциркуляції на межі дефекту слизової ясен при загоєнні.

Ефективність впливу ТЕС-терапії порівняно з традиційною при загоєнні рани в порівняльному аспекті на 6-ту і 9-ту добу наведено в таблиці 1.

Аналіз отриманих даних на основі оцінки зміни середніх значень показників перфузії (М, Кв) та показників, які характеризують нейрогенний і міогенний тонус (НГ, МГ) судин мікроциркуляторного русла показав, що ТЕС-терапія позитивно впливає на перфузію тканин рани в нейрогенному і міогенному діапазоні на рівні прекапілярних сфінктерів та капілярів. Індeksi НГ, МГ, ПШ вже на 6-ту добу проведення ТЕС-терапії наближались майже до нормативних величин групи контролю ($P > 0,05$). Тоді, як при традиційному лікуванні в ІІ-й і ІІІ-й групах дані показники були суттєво нижчі за стандартні величини в контрольній групі ($P < 0,05$)

На 9-ту добу у обстежуваних пацієнтів ІІ-ї і ІІІ-ї основних груп інтегральні показники Кв, НГ, МГ і ПШ, що відображають стани мікроциркуляторного русла наближались до величин в контрольній групі ($P > 0,05$). В той час, як при традиційному лікуванні дані показники не наближались до нормативних величин, що вказує на відсутню можливість забезпечити достатній рівень кровопостачання рани у відповідь на збільшення потреби тканини пародонта в кисні, що відповідно сповільнює темпи регенеративних процесів. Це підтверджує нижченаведений клінічний випадок

Таблиця 1

Показники ЛДФ (М, α , Кв, НГ, МГ, ПШ) при рановому процесі в динаміці лікування у пацієнтів досліджуваних груп (М \pm m)

Показники	Контрольна група (n=15)	Групи пацієнтів					
		Основна			Порівняння		
		I група (n=20)	II група (n=54)	III група (n=55)	I група (n=20)	II група (n=56)	III група (n=51)
1	2	3	4	5	6	7	8
6 доба							
М, пф.од.	1,60 \pm 0,18	1,56 \pm 0,12	1,54 \pm 0,09	1,52 \pm 0,05	1,57 \pm 0,12	1,52 \pm 0,11 [*]	1,50 \pm 0,04 [*]
α , пф.од.	0,69 \pm 0,02	0,67 \pm 0,04	0,64 \pm 0,06	0,61 \pm 0,03	0,66 \pm 0,06	0,51 \pm 0,06 [*]	0,47 \pm 0,06 [*]
Кв, %	43,12 \pm 1,78	42,94 \pm 1,28	41,55 \pm 1,12	40,13 \pm 1,11	42,04 \pm 1,25	33,55 \pm 1,10 [*]	33,03 \pm 1,14 [*]
НГ, від.од.	1,97 \pm 0,32	1,96 \pm 0,31	1,92 \pm 0,27	2,14 \pm 0,48	1,87 \pm 0,28	3,11 \pm 0,26 [*]	3,92 \pm 0,12 [*]
МГ, від.од.	2,18 \pm 0,23	2,20 \pm 0,21	2,31 \pm 0,25	2,39 \pm 0,28	2,23 \pm 0,21	2,49 \pm 0,22 [*]	2,37 \pm 0,28 [*]
ПШ, від.од.	0,931 \pm 0,083	0,923 \pm 0,041	0,817 \pm 0,080	0,721 \pm 0,015	0,921 \pm 0,014	0,697 \pm 0,048 [*]	0,540 \pm 0,016 [*]
9 доба							
М, пф.од.	1,60 \pm 0,18	1,58 \pm 0,13	1,56 \pm 0,10	1,54 \pm 0,08	1,59 \pm 0,14	1,56 \pm 0,05 [*]	1,54 \pm 0,09 [*]
α , пф.од.	0,69 \pm 0,02	0,68 \pm 0,09	0,67 \pm 0,13	0,64 \pm 0,06	0,68 \pm 0,02	0,61 \pm 0,02 [*]	0,57 \pm 0,07 [*]
Кв, %	43,12 \pm 1,78	43,03 \pm 0,52	42,94 \pm 1,12	41,55 \pm 1,13	42,76 \pm 1,53	39,10 \pm 1,18 [*]	37,01 \pm 1,13
НГ, від.од.	1,97 \pm 0,32	1,98 \pm 0,27	1,98 \pm 1,21	2,11 \pm 0,18	1,90 \pm 0,31	2,97 \pm 0,31 [*]	3,11 \pm 0,18 [*]
МГ, від.од.	2,18 \pm 0,21	2,19 \pm 0,22	2,28 \pm 0,24	2,21 \pm 0,19	2,20 \pm 0,18	2,41 \pm 0,39 [*]	2,35 \pm 0,28 [*]
ПШ, від.од.	0,931 \pm 0,083	0,932 \pm 0,018	0,896 \pm 0,011	0,796 \pm 0,021	0,929 \pm 0,015	0,784 \pm 0,051 [*]	0,596 \pm 0,011 [*]

Примітка. ^{*} $P < 0,05$ – достовірність різниці показників до та після терапії в досліджуваних групах.



Рис. 1. Клінічний випадок. Дев'ятьа доба після хірургічного лікування пародонту III ступеня. Неповна епітелізація слизової рани у пацієнта С

Отже, у пацієнтів при рановому процесі на тлі ТЕС-терапії починаючи вже із 3-ї доби спостерігаються більш виражені позитивні тенденції у процесах репарації та ангиогенезу, про що свідчать інтегральні показники К_v, НГ і ПШ.

Висновки. 1. Використання ТЕС-терапії в комплексному лікуванні ранового процесу у стоматологічних хворих суттєво покращує мікроциркуляцію рани, що сприяє більш швидкому її загоєнню.

2. Стабілізація мікроциркуляції на тлі ТЕС-терапії забезпечується впливом транскраніальної електростимуляції на підкоркові структури мозку.

3. Під дією ТЕС-терапії стабілізується нейрогенний і міогенний тонус судин мікроциркуляторного русла, що знижує шунтування і покращує оксигенацію тканин пародонта.

Інформація про конфлікт інтересів. Відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Автор не отримував ніяких винагород, які здатні впливати на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи. Автором робота виконана самостійно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alekseeva N.H., Hlukhov A.A. Morfolohycheskaia kharakterystyka reparatyvnykh protsesov v eksperymentalnykh ranakh na fone pryumeneniya prohrammuemoi mahnytoterapyu. Ukrainskyi morfolohichnyi almanakh. 2011; 3(9):8-10. [In Ukrainian].
2. Vasenev E.E. Transkranyalnaia elektrostymuliatyia novyi metod lecheniia stomatalhyi. Sb.: Eksperymentalno-klynicheskoye yssledovaniia, SPb.1998: 390-393. [In Russian].
3. Holovatskyi A.S., Cherkasov V.H., Sapin M.R., Parakhin A.I. Anatomiiia liudyny. Tom tretii.- Vinnytsia. Nova Knyha;2009. 376 p. [In Ukrainian].
4. Petrenko O.M., Bezridnyi B.H., Tykhomyrov A.O. Monitorynh perebihu ranovoho protsesu. Khirurgiia Ukrainy. 2014; 2: 65-69 [In Ukrainian].
5. Tymofeev A.A. Rukovodstvo po cheliustno-lytsevoi khyrurhicheskoi stomatolohy.-K.; 2012. 1046 p. [In Ukrainian].
6. Suma A., Sakalauskiene S. Mikrobiological of intlamanatory tissues in the periodontium. Medicina. 2008; 3(44); 943-947.

ФАРМАЦІЯ

УДК 615.21/281:546.3:547.477.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.30>**Матюшкіна Марина Володимирівна,**

кандидат фармацевтичних наук,
асистент кафедри загальної фармації з курсом клінічної фармакології,
Одеський національний медичний університет
matiushkina.m@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-5720-5814>
м. Одеса, Україна

Шемонаєва Катерина Федорівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри фармакології та фармакогнозії,
Одеський національний медичний університет
shemonayevakateryna@gmail.com
<https://orcid.org/0000-001-8354-4692>
м. Одеса, Україна

Рожковський Ярослав Володимирович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри фармакології та фармакогнозії,
Одеський національний медичний університет
yarro@ukr.net
<https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
м. Одеса, Україна

Кирилюк Анастасія Олександрівна,

студентка 2 курсу медичного факультету,
Одеський національний медичний університет
kiriluk2111@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>
м. Одеса, Україна

Вплив (Mg, Co) біс (цитрато) германатів на морфологічні зміни тканини головного мозку

Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Використання фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості.

Безпечне застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань. Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.Й. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І.Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступали вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти.

Цілеспрямовано синтезовано: біс(цитрато)германат магнію – гермацит, біс(цитрато)германат кобальту – геркоцит. Вивчена гостра токсичність БАР: магній біс (цитрато) германат $LD_{50}=(3049,55\pm 42,54)$ мг/кг ваги шурів, кобальт біс (цитрато) германат $LD_{50}=(185,00\pm 4,23)$ мг/кг.

Метою роботи було вивчення морфологічних змін тканини головного мозку шурів після введення (Mg, Co) біс (цитрат) германатів у підгострому та субхронічному експериментах.

Методологія та методи дослідження. Експериментальне дослідження проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, яким протягом 28 днів та 3-х місяців внутрішньоочередивно вводили (Mg, Co) біс (цитрат) германати в дозах 1/40, 1/110 і 1/135 LD_{50} . При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} . Після декапітації проводилось макро- та мікроскопічне дослідження тканини головного мозку. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

Результати дослідження та їх обговорення. Введення координаційних сполук металів протягом 28 діб дозою 1/40 LD₅₀ спричинило появу у тканині головного мозку периваскулярного та перичелюлярного набряку, більш виразного для кобальтвмісної сполуки. Введення гермациту дозами 1/40 LD₅₀ протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення геркоциту спричинило появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD₅₀ протягом 28 діб та 3-х місяців супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD₅₀ тканина головного мозку шурів мала незначні зміни (повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Висновки. Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Ключові слова: координаційні сполуки германію, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

Matyushkina Maryna Volodymyrivna, Candidate of Pharm. D., Assistant of the Department of general pharmacy with a course of clinical pharmacology, Odessa National Medical University, matyushkina.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5720-5814>, Odessa, Ukraine

Shemonayeva Kateryna Fedorivna, Doctor of Medicine, associate professor at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, shemonayevakateryna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-001-8354-4692>, Odessa, Ukraine

Rozhkovsky Yaroslav Volodymyrovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head at the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, yarro@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>, Odessa, Ukraine

Kirilyuk Anastasia Oleksandrivna, 2nd year student of the Faculty of Medicine, Odessa National Medical University, kiriluk2111@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0411-9087>, Odessa, Ukraine

The effect of (Mg, Co) bis (citrate) germanates on morphological changes in brain tissue

Introduction. The problem of safety of pharmacotherapy is becoming more and more urgent all over the world. This is primarily due to the increase in the number of medicines and their widespread use. The use of pharmacotherapeutic agents is usually accompanied by the occurrence of adverse reactions, which differ in their manifestations and degree of severity.

Safe use of medicines is one of the priority tasks of modern health care. Therefore, when studying new biologically active substances – future medicines, special attention is paid to information about their toxicity.

The search for new effective and safe medicines is a rather complex and long process. One of the well-known ways of searching is based on the detection of biologically active substances (BAS) involved in life processes, pathophysiological and pathochemical processes that underlie the pathogenesis of various diseases. Guided by these principles under the leadership of Professor Seyfullina I.Y. at the Department of Inorganic Chemistry and Chemical Education of Odessa National University named after I.I. Mechnikov, a number of biologically active substances were synthesized – coordination compounds based on germanium, vitamins, microelements, and organic acids acted as bioligands.

Purposefully synthesized: magnesium bis(citrato)germanate – hermacite, cobalt bis(citrato)germanate – hercocite. The acute toxicity of BAR was studied: magnesium bis (citrato) germanate LD₅₀= (3049.55±42.54) mg/kg of rat weight, cobalt bis (citrato) germanate LD₅₀= (185.00±4.23) mg/kg.

The aim of the work was to study the morphological changes in the brain tissue of rats after administration of (Mg, Co) bis (citrate) germanates in subacute and subchronic experiments.

Research methodology and methods. An experimental study was conducted on sexually mature male Wistar rats weighing 180-250 g, which were injected intraperitoneally with (Mg, Co) bis (citrate) germanates in doses of 1/40, 1/110 and 1/135 LD₅₀. At the same time, it was previously proven that the main pharmacological properties of the compound were manifested by doses of 1/110 and 1/135 LD₅₀. After decapitation, macro- and microscopic examination of the brain tissue was carried out. When conducting the experiment, the general principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the European Union dated September 21, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes were observed.

Research results and their discussion. The introduction of coordination compounds of metals for 28 days at a dose of 1/40 LD₅₀ caused the appearance of perivascular and pericellular edema in the tissue of the brain, which was more pronounced for the cobalt-containing compound. Administration of hermacyt in doses of 1/40 LD₅₀ for 3 months led to the appearance of areas of necrotized brain tissue, and administration of hercocite led to the appearance of areas of destruction of brain tissue with the formation of small cavities.

Administration of BAR in doses of 1/110 LD₅₀ for 28 days and 3 months was accompanied by minor morphological changes (moderately expressed perivascular and pericellular edema). When BAR was used in doses of 1/135 LD₅₀, the tissue of the brain of rats had minor changes (fullness of individual vessels of the microcirculatory channel, around which there is moderate edema).

Conclusions. Thus, new multimetallic coordination compounds (Mg, Co) bis(citrate) germanate in effective doses in subacute and subchronic experiments did not show toxic effects on brain tissues and are promising for further study and establishment of pharmacological properties.

Key words: coordination compounds of germanium, subacute toxicity, morphological changes.

Вступ. Проблема безпеки фармакотерапії стає дедалі актуальнішою у всьому світі. Насамперед це пов'язано зі збільшенням кількості лікарських засобів та широким їх застосуванням. Застосування фармакотерапевтичних засобів зазвичай супроводжується виникненням побічних реакцій, різних за проявами та ступенем тяжкості. Від токсичних небажаних ефектів 2-3 % людей в загальній популяції [1, с. 9]. Наприкінці 90-х років минулого

століття ВООЗ визначила основні вимоги, яким повинні відповідати лікарські засоби. Якщо раніше з-поміж усіх вимог особливо важливе значення відводилося ефективності, то зараз – безпеці [2, с. 2]. В даний час за даними ВООЗ побічна дія лікарських засобів посідає 5-е місце у світі за смертністю після серцево-судинних, онкологічних, легеневих захворювань та травм [3, с. 2]. Фармакотерапія завдає шкоди чотирьом з 10 пацієнтів.

Найсерйозніші наслідки мають помилки діагностики захворювань, призначення та використання лікарських засобів [4, с. 8]. Безпечно застосування лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань сучасної охорони здоров'я. Тому при вивченні нових біологічно активних речовин – майбутніх лікарських засобів особлива увага надається відомостям про їх токсичність.

Пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів досить складний та тривалий процес. Один із відомих шляхів пошуку базується на виявленні біологічно активних речовин (БАР), що беруть участь у процесах життєдіяльності, патофізіологічних та патохімічних процесах, які лежать в основі патогенезу різних захворювань [5, с. 1]. Особлива увага надається вивченню гострої, підгострої та хронічної токсичності, механізмів фармакологічного ефекту [6, с. 7]. У підходах до скринінгових досліджень лежить спрямований синтез речовин, які мають кращі фармакологічні властивості та передбачувану активність [7, с. 8]. Віддають перевагу синтезу біологічно активних речовин (БАР), які беруть участь у життєдіяльності організму (біометали, вітаміни, медіатори тощо) або є незамінними учасниками біохімічних процесів (субстрати ферментів, коферменти, органічні кислоти та ін.) [8, с. 8]. Такі БАР є природними для організму та нешкідливими.

Керуючись цими принципами під керівництвом професора Сейфулліної І.І. на кафедрі неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету ім. І.І. Мечникова було синтезовано ряд біологічно активних речовин – координаційних сполук на основі германію, в якості біолігандів виступають вітаміни, мікроелементи, органічні кислоти. Такі БАР мають широкий спектр фармакологічної активності та низьку токсичність [8, с. 18]. Прицільно синтезовано гермацит (магній біс(цитрато)германат) та геркоцит (магній біс(цитрато)германат).

Вивчено нешкідливість (гостру токсичність) нових сполук в експерименті. Гермацит (магній біс(цитрато)германат) при внутрішньоочеревинному введенні мишам належить до практично нетоксичних (V клас), а при введенні щурам – до відносно безпечних (VI клас) речовин, при пероральному – до малотоксичних (IV клас) речовин. Геркоцит (кобальт біс(цитрато)германат) за обох шляхів введення обом видам тварин відноситься до IV класу (малотоксичні) сполуки [9, с. 41]. Вивчено фармакологічні властивості сполук. Виявилося, що (Mg, Co) біс(цитрато)германати виявляють нейротропні властивості (седативні, транквілізуючі, протисудомні, міорелаксантні, ноотропні, антиагресивні, антиконфліктні), які залежать від дози сполук [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с.28]

Оскільки у клінічній практиці для лікування різноманітних захворювань лікарські засоби (ЛЗ) часто застосовуються курсом, тобто призначаються протягом досить тривалого часу, особливо для лікування хронічних захворювань, то є ризик появи токсичного впливу на тканини хворого. Тому на доклінічному етапі вивчення безпечності майбутніх ЛЗ є визначення їх впливу на морфологічний стан внутрішніх органів тварин при повторному застосуванні [14, с. 74].

Мета дослідження – вивчити морфологічні зміни головного мозку після введення гермациту (маг-

ній біс(цитрато)германату) та геркоциту (кобальт біс(цитрато)германату) у підгострому та субхронічному експерименті.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент проводили на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-250 г, які утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі в експериментально-біологічній клініці ОНМедУ МОЗ України. Досліди проводилися згідно з вимогами Good Laboratory Practice (GLP), методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України [14, с. 74]. При проведенні експерименту дотримувалися загальних принципів Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, ухвалених I національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європейського союзу від 21 вересня 2010 року по охороні тварин, що використовуються з науковою метою.

На основі попередньо одержаних даних гострої токсичності (LD_{50}) та ефективних доз (ЕД) визначали діапазон доз та вивчали зміни в організмі експериментальних тварин при повторному введенні сполук. В клінічній практиці препарати часто застосовуються курсом, найбільш ймовірно 7-14 діб. Згідно до правил, якщо сполуку будуть застосовувати протягом 7 діб, то тривалість експерименту продовжують до 28 діб (підгостра токсичність) [14, с. 91]. Дослідження нешкідливості у хронічному експерименті проводиться протягом 3 міс [14, с. 91]. В експерименті тварин поділяли на групи залежно від сполук та тривалості введення. Було сформовано 10 груп, в кожній по 6 щурів. Кожній експериментальній тварині внутрішньоочеревинно (в/о) вводили відповідно гермацит та геркоцит у вигляді 10, 5 та 1 % водних розчинів, контрольній групі – 0,9 % розчин хлориду натрію (ЗАТ «Дарниця», Україна) протягом 28 днів, іншій, аналогічній групі – протягом 3 міс. Були обрані дози 1/40, 1/110 та 1/135 LD_{50} [13, с. 41]. При цьому раніше доведено, що основні фармакологічні властивості сполуки виявляли дозами 1/110 та 1/135 LD_{50} [10, с. 45; 11, с. 361; 12, с. 29; 130, с. 28]. Як розчинник використовували воду для ін'єкцій (ЗАТ «Дарниця», Україна).

Вплив нових БАР оцінювали за зовнішнім виглядом тварин, масою тіла, поїданням тваринами кормів, вживанням води, наявністю приплоду, поведінкою тощо. Після завершення тварин виводили з експерименту шляхом декапітації.

Після цього проводилось макро- та мікроскопічне дослідження головного мозку [15, с. 111-216]. Його видаляли безпосередньо після декапітації тварин та фіксували в 10 % нейтральному формаліні протягом 48 год. Патоморфологічне дослідження головного мозку щурів проводилось у лабораторії патоморфології ОНМедУ (свідоцтво №РО-236/2009). Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином і еозином за Ван Гізоном [16, с. 64, 73]. Мікроскопія матеріалу виконувалася залежно від методики та виду тканини при різних збільшеннях (x100-x200) на світловому мікроскопі Olimpus C41 (Японія).

Виклад основного матеріалу дослідження. За час експерименту при щоденному введенні щурам спо-

лук трьома дозами протягом 28 діб та 3 міс у тварин зберігалися чіткі реакції на больовий подразник. Тварини добре приймали їжу, загибель не спостерігалася. У самиць і самців під час експерименту збільшувалася маса тіла так само як і у контрольних тварин. Динаміка маси тіла є важливим показником токсичності лікарських засобів, тому нормальне збільшення маси тварин під час експерименту свідчить про відсутність токсичного впливу.

Поведінка експериментальних тварин змінювалася під впливом БАР залежно від складу, дози та тривалості введення. Гермацит спричиняв зменшення рухової активності та м'язового тону сурів. Геркоцит зменшував рухову активність та агресію, тварини були дещо спокійнішими, тривалість сну збільшувалася.

При морфологічному дослідженні головного мозку експериментальних тварин, яким вводились сполуки протягом як 28 діб, так і 3 міс, макроскопічних змін не виявлено.

Вивчення тканини головного мозку щурів під впливом гермациту, введеного дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 28 діб, показало помірно виражене повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, стаз, периваскулярний і перичелюлярний набряк (рис. 1).

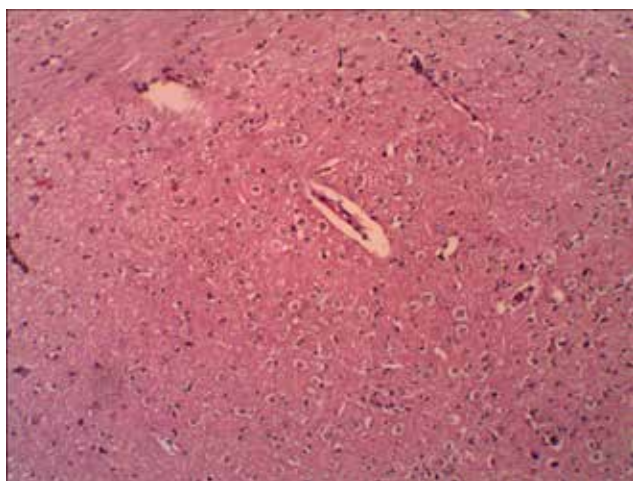


Рис. 1. Периваскулярний та перичелюлярний набряк у речовині головного мозку щура після введення гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 28 діб (забарвл. гематоксилином і еозином, $\times 100$)

Під впливом геркоциту дозою $1/40 LD_{50}$ в препаратах головного мозку з'явився виразний периваскулярний і перичелюлярний набряк.

Під впливом гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс у тканині мозку відзначалося повнокров'я судин мікроциркуляторного русла з вираженим периваскулярним і перичелюлярним набряком. Ядра нервових клітин були неправильної форми, зменшені в обсязі, гіперхромні. Олігодендроцити набрякла, вакуолізована. На рис. 2 помітні також ділянки некротизованої тканини мозку із загиблими нейронами, навколо яких розташовуються нейрони з дистрофічними змінами.

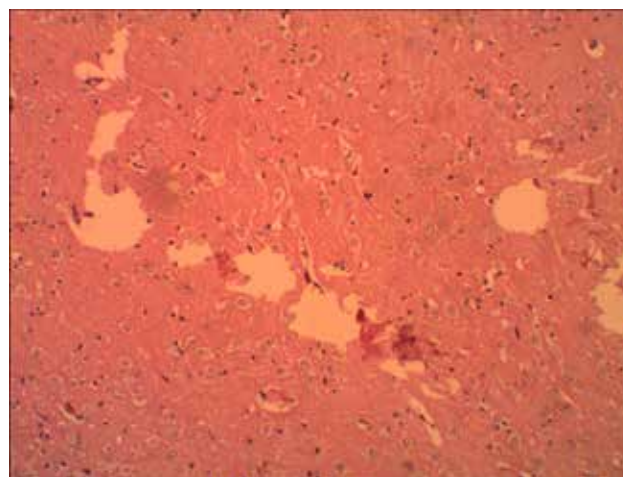


Рис. 2. Ділянка некротизованої тканини головного мозку щура після введення гермациту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс (забарвл. гематоксилином і еозином, $\times 100$)

Дослідження тканини головного мозку після введення геркоциту дозою $1/40 LD_{50}$ протягом 3 міс показало, що введена БАР не змінювала структури мозку, вона мала звичайну будову. Судини мікроциркуляторного русла були розширені, повнокровні, місцями звужені з вираженим периваскулярним набряком. Також був помітний виражений перичелюлярний набряк. Набрякла рідина накопичувалася навколо нервових клітин і в периферичних ділянках їх тіл. Траплялися ділянки деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин, краї яких представлені некротизованою тканиною мозку.

Морфологічні зміни в органах експериментальних тварин після введення речовин дозами $1/110 LD_{50}$ протягом 3 міс відрізнялися від таких після використання дозами $1/40 LD_{50}$.

У тканині головного мозку під 3-х місячним впливом гермациту дозою $1/110 LD_{50}$ спостерігалися незначні зміни. Так, судини головного мозку помірно повнокровні, навколо деяких з них спостерігався помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк.

У судинах головного мозку на тлі 3 міс застосування $1/110 LD_{50}$ геркоциту відзначалося помірно виразне повнокров'я і периваскулярний набряк. Перичелюлярний набряк спостерігався навколо деяких нервових клітин.

На наступному етапі досліджувані БАР вводили дозами $1/135 LD_{50}$ протягом 3 міс, оскільки в цій дозі сполуки проявляли в експериментах виразну нейротропну дію.

У тканині головного мозку після введення гермациту дозою $1/135 LD_{50}$ протягом 3 міс відзначалося повнокров'я окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк. Клітини головного мозку були без ознак дистрофічних і некротичних змін.

Порушення кровообігу в судинах головного мозку при 3 міс введенні $1/135 LD_{50}$ геркоциту не виявлено.

Висновки з дослідження.

Уведення координаційних сполук металів протягом 28 діб у дозах $1/40 LD_{50}$ спричиняло у головному мозку

периваскулярний і перичелюлярний набряк, більш виразний для кобальтвмісної сполуки. Введення германіту дозами 1/40 LD₅₀ протягом 3-х місяців призвело до появи ділянки некротизованої тканини мозку, а введення геркоциту спричинило появу ділянок деструкції тканини мозку з утворенням невеликих порожнин.

Уведення БАР дозами 1/110 LD₅₀ супроводжувалося незначними морфологічними змінами (помірно виражений периваскулярний та перичелюлярний набряк). При використанні БАР дозами 1/135 LD₅₀ тканина головного мозку щурів мала незначні зміни (повнокров'я

окремих судин мікроциркуляторного русла, навколо яких – помірний набряк).

Внаслідок проведених досліджень можна констатувати, що сполуки мають низьку токсичність.

Таким чином, нові різнометальні координаційні сполуки (Mg, Co) біс(цитрато)германати в ефективних дозах в підгострому та субхронічному експериментах не виявляли токсичного впливу на тканини головного мозку та є перспективними для подальшого вивчення та встановлення фармакологічних властивостей.

Ключові слова: (Mg, Co) біс (цитрато) германати, підгостра токсичність, морфологічні зміни.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

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

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Матюшкіна М.В. – ідея, мета, проведення експерименту, аналіз отриманих результатів;

Шемонаєва К.Ф. – експериментальне дослідження, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів;

Рожковський Я.В. – аналіз отриманих результатів, формування висновків роботи;

Кирилук А.О. – участь у проведенні експерименту, статистична обробка результатів дослідження, підготовка тексту статті до друку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belenichev IF, Gorchakova NO, Bukhtiyarova NV, Samura IB, Bukhtiarova TA, Nagorna OO et al. Side effects of drugs: a textbook for students of higher medical institutions. Zaporizhzhia State Medical University. Vinnytsia: Nova Kniga, 2021. 355 p. (In Ukrainian).
2. Patient Safety. Making health care safer. Geneva: World Health Organization. 2017. 20 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255507/WHO-HIS-SDS-2017.11-eng.pdf?sequ-ence=1&isAllowed=y>.
3. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija: 10 faktov o bezopasnosti pa-cientov. URL: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/ru/ (data zvernennja: 06.05.2020). 10 p.
4. Shirykina MV, Obolonskaia OYu, Lynnyk VA, Deev VV. The current state of the problem of side effects of drugs in medicine. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2016;1-4:275-283. (in Russian).
5. Balon YaG, Samson OYa, Simurov OV, Tronko MD. Endocrinology: passing today for new directions. International Journal of Endocrinology. 2013; 7(55); 109-117.
6. Holovko YuS, Yvashkevych OA, Holovko AS. Modern methods of searching for new drugs. Vestnyk BHU. 2012; 1(2):7-15. (In Ukrainian).
7. Dyzaïn i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Macro microelements (exchange, pathology and methods of value): monograph]. Pohorielov MV, Bumeister VI, Tkach HF et al. Sumi: SumDU; 2010. 147 p. (In Ukrainian).
8. Martsynko OE, Seifullina II. Dyzaïn i syntez molekuliarnykh kompleksiv ta kompleksonativ hermaniiu(IV) z shyrokym spektrom farmakolohichnoi dii. [Design and synthesis of molecular complexes and complexonates in germanium (IV) with a wide range of pharmacological activities]. Odesa: «Odeskyi natsionalnyi universytet imeni I.I. Mechnykova»; 2018. 144 p. (In Ukrainian).
9. Matiushkina MV. Acute toxicity of a new coordination compound of germanium and magnesium with citric acid. Farmatsiya. 2015;1:40–42. (in Russian).
10. Hodovan VV, Matiushkina MV, Vastianov RS. Nootropic effects of metal (Mg, Co) biscitratogermanates (stanat). Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal. 2014; 5 (86):41–46. (In Ukrainian).
11. Hodovan VV, Matiushkina MV. Modulation of generalized convulsive activity under the influence of new coordination compounds of germanium, tin and magnesium. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2014; 2(18):359–362. (In Ukrainian).
12. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on changes in muscle tone. Farmatsevtichnyi chasopys. 2014;4 (32):24-29. (In Ukrainian).
13. Matiushkina MV. Influence of various metal (Mg, Co) bis (citrate) germanates (stanates) on the severity of aggressive and conflicting behavior. Ukrainskiy biofarmatsevtichnyi zhurnal. 2015;2:24–29. (In Ukrainian).
14. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: [metodychni rekomendatsii]. Preclinical studies of drugs: [guidelines] / Stefanov OV. K. : Avitsena; 2001. 527 p. (In Ukrainian).
15. General cytology and histology: a textbook. Dzerzhynskiy ME, Skrypnyk N V, Ostrovska GV and others. ; under the editorship M.E. Dzerzhynskiy; edited by Skrypnyk NV. K.: Kyiv University Publishing and Printing Center, 2010. 575 p. (In Ukrainian).
16. Vareniuk IM, Dzerzhynskiy ME. Methods of cyto-histological diagnostics: a study guide. Kyiv: Interservice, 2019. 256 p. (In Ukrainian).

Sharga Borys Mykhailovych,

Candidate of Biological Sciences,

Associate Professor of the Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology,

Uzhgorod National University

boris.sharga@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-3934-7525>

Uzhhorod, Ukraine

Pylypov Diana Bohdanivna,

Laboratory Assistant of the Department of Physiology and Pathophysiology of the Faculty of Medicine No. 2,

Intern of the Psychiatric Department of the communal non-profit enterprise "Transcarpathian Regional Medical Center

for Mental Health and Addiction Medicine" of the Transcarpathian Regional Council

diana.pylypiv@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0001-5998-0005>

Uzhhorod, Ukraine

Hasynets Yaroslava Stepanivna,

Candidate of Biological Sciences,

Dean of the Faculty of Biology, Associate Professor of the Department of Botany,

Uzhgorod National University

yaroslava.hasynets@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0003-4325-4695>

Uzhhorod, Ukraine

Vakerych Mykhailo Mykhailovych,

Candidate of Biological Sciences,

Head of the Department of Genetics, Plant Physiology and Microbiology,

Uzhgorod National University

mykhailo.vakerich@uzhnu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-3268-7797>

Uzhhorod, Ukraine

Permanent Feulgen staining preparation without mounting medium use

Introduction. Feulgen staining is used in medical and biological studies when it is necessary to assess the level of DNA and its localization in cells. Some fixatives, mounting media and light can decrease the quality of preparations for microscopy by action on dye.

Aim of the study. Our experiment aimed *i)* to develop the Feulgen procedure modification that excluded the use of harsh fixation agents and mounting media and *ii)* to evaluate visually the effect of periodical light exposure during teaching process within 6 years onto Feulgen stained preparations quality.

Materials and methods. To escape the problem of stained specimens deterioration, we omitted the use of strong fixatives and mounting media, and avoided long light expositions on microscopic preparations. For permanent microscopic preparations production, the stained specimen covered with coverslip was properly air dried and then sealed by scotch tape on coverslip perimeter instead of mounting medium use. Preparations were kept wrapped in black paper and used for teaching of medical and biological students for eproximately 20 hours each year within a 6-years period. The microphotographs of the same site in tissue made at the start and end of this period were compared in quality visually.

Results and discussion. Air-drying of stained specimens between the glass slide and coverslip without mounting medium followed by their sealing with scotch tape provided preparations of good quality. Their use for teaching of students within 6 years during eproximately 20 hours per year caused no fading or other visually detectable changes in stained tissue. This was proved from comparison of microphotographs made at the start and end of this period.

Conclusion. Suggested variation of the Feulgen staining method can be applied for teaching of students in medicine and biology and, possibly, for routine analyses.

Key words: feulgen staining, permanent preparations, no mounting medium.

Шарга Борис Михайлович, кандидат біологічних наук, доцент кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології, Ужгородський національний університет, boris.sharga@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3934-7525>, м. Ужгород, Україна

Пилипів Діана Богданівна, лаборант кафедри фізіології та патфізіології медичного факультету № 2, інтерн Психіатричного відділення комунального некомерційного підприємства «Закарпатський обласний медичний центр психічного здоров'я та медицини залежностей» Закарпатської обласної ради, diana.pylypiv@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5998-0005>, м. Ужгород, Україна

Гасинець Ярослава Степанівна, кандидат біологічних наук, декан біологічного факультету, доцент кафедри ботаніки, Ужгородський національний університет, yaroslava.hasynets@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4325-4695>, м. Ужгород, Україна

Вакерич Михайло Михайлович, кандидат біологічних наук, завідувач кафедри генетики, фізіології рослин і мікробіології, Ужгородський національний університет, mykhailo.vakerich@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3268-7797>, м. Ужгород, Україна

Постійний препарат фарбування за Feulgen без використання монтажного середовища

Вступ. Фарбування за Фельгеном використовується в медичних і біологічних дослідженнях, коли необхідно оцінити рівень ДНК і її локалізацію в клітинах. Деякі фіксатори, монтажні середовища та світло можуть знизити якість препаратів для мікроскопії, впливаючи на барвник.

Мета дослідження. Наше дослідження мало на меті *i)* розробити модифікацію процедури Feulgen, яка виключала б використання жорстких фіксуючих засобів і монтажних середовищ та *ii)* оцінити візуально ефект на якість препаратів, забарвлених за Feulgen, періодичного освітлення під час навчального процесу протягом 6 років.

Матеріали та методи. Щоб уникнути проблеми погіршення пофарбованих зразків, ми не використовували сильні фіксатори та монтажні середовища, а також уникали тривалої експозиції світла на мікроскопічні препарати. Для виготовлення постійних мікроскопічних препаратів, пофарбований зразок, покритий накривним склом, добре висушували на повітрі, а потім заклеювали скотчем по периметру покривного скла замість використання монтажного середовища. Препарати зберігалися загорнутими в чорний папір і використовувалися для навчання студентів медичного та біологічного факультетів протягом близько 20 годин щороку протягом 6 років. Мікрофотографії однієї і тієї ж ділянки тканини, зроблені на початку та в кінці цього періоду, порівнювали за якістю візуально.

Результати і обговорення. Висушування пофарбованих зразків без монтажного середовища між покривним і предметним скельцями на повітрі з наступним їх заклеюванням скотчем забезпечувало якісні препарати. Їх використання для навчання студентів протягом 6 років близько 20 годин щороку не викликало візуально помітних погіршень через вицвітання або інші зміни пофарбованої тканини. Про це свідчить порівняння мікрофотографій, зроблених на початку та в кінці цього періоду.

Висновок. Запропонований варіант методу забарвлення за Feulgen може бути застосований для навчання студентів медицини та біології та, можливо, для рутинних аналізів.

Ключові слова: фарбування за Feulgen, постійні препарати, без монтажного середовища.

Introduction.

Around 100 years ago (during 1914-1924) Joachim Wilhelm Robert Feulgen, the German physician and chemist, invented the procedure for staining of DNA and DNA-containing materials, particularly, in microscopic preparations [5, p. 203] that is now called after him as Feulgen method. He also discovered congeniality of "thymonucleic acid" (now we name it as "DNA") of animals and plants [10, p. 46] and estimated the nature of nucleic acids as a polymers of nucleotides with four kinds of nitrogenous bases. These findings allowed to use the Feulgen method for staining of DNA from various sources of origin [10, p. 46]. Feulgen staining helps the study of the structural organization of DNA *in situ* in electron microscopy also [2, p. 345].

The Schiff's reagent in the stain specifically colors the fixed specimens DNA due to reaction with aldehyde groups that are exposed at C1 atom of deoxyribose as the result of the nitrogen bases cleavage from deoxyribose by HCl hydrolysis. Earlier in practice, a sulfite rinse followed the hydrolysis, but this is now usually not used. Light Green SF yellowish [14, p. 864] or Fast Green FCF [14, p. 618] can be used as the counterstains, providing for red DNA containing structures with light green or more deep green color backgrounds, respectively.

After dehydration in alcohol, the specimens cleared with xylene, and mounted in a resinous medium. The pink color intensity correlates with DNA content in nuclei. This is used for ploidy evaluation by microscopy and

image cytometry [2, p. 345; 3, p. 1], including 3D DNA image cytometry by optical projection tomography microscopy [1, p. 017501-1] for early cancer diagnosis. By DNA quantification in Feulgen stained nuclei it is possible, for example, to identify prostatic hyperplasia and prostate cancer [15, p. 203, 3, p. 1], to confirm or exclude of malignancy in pleural effusions [11, p. 761], to detect different gynecological cancers and oral cancer [3, p. 1]. After quantitative DNA-staining, the nuclear Integrated Optical Density (IOD) is the cytometric equivalent of its DNA content. The DNA content is expressed in a "c" scale in which 1c is half the mean nuclear DNA content of cells from a normal (non-pathological) diploid population in G0/G1 cell cycle phase [3, p. 1; 17, p. 90; 18, p. 95; 20, p. 196]. The intensity color in the Feulgen reaction depends on many variables during and after the procedure. Thus, the Feulgen procedure was standardized for diagnostic DNA image cytometry [16, p. 167, 12, p. 121] with its procedure regular revisions on consensus meetings [8, p. 89].

To choose the best mounting medium for particular staining is not an easy task [6, p. 259]. From early works it is known about possible bad effects on Feulgen reaction of fixatives at particular concentrations and combinations [9, p. 276] and about preparations fading on light and in some mounting media [4, p. 301; 19, p. 179].

Aim of the study. Our study aimed *i)* to develop the Feulgen procedure modification that exclude the use of harsh fixation agents and mounting media and, thus, allows to escape their possible negative effects in

preparations ii) to evaluate visually the effect of periodical light exposure during teaching process within 6 years onto Feulgen preparations quality.

Materials and Methods

Tissue. Human and animal tissues are less safe and more expensive than plant tissues for teaching medical and biological students. Thus, plant material was used in our experiment. The roots of onion *Allium cepa* (Linnaeus 1758) were grown hydroponically from matured bulbs in tap water until the length 5-6 cm. Then terminal root parts approximately 1 cm up from the tips were cut and stained without fixation by the method of Feulgen as described below.

reagents were of high quality (pure for analysis).

Schiff's reagent, 1N HCl, sodium or potassium metabisulphite, freshly prepared bleaching solution (5 ml of 10% sodium metabisulphite + 5 ml of 1N HCl + 90 ml of distilled water), 45% acetic acid, mixture glycerol:water (1:1, v/v)

Preparation of Schiff's reagent.

The 0.5g of basic fuchsin were dissolve in 90 mL of boiling distilled water. After cooling to 45°C, 10 mL of 1N HCl were added slowly. When cooled to room temperature 1g of Na₂S₂O₅ was added (it is possible to use K₂S₂O₅ or metabisulfite can be substituted on sulfite, hydrosulfite or sulfurous acid). Flask content was mixed for 3 min and left in dark at room temperature for the next day until a light straw or faint pink color developed.

After that 0.5 g of fine activated charcoal was added and shaken for 3 min. The solution was filtered to a transparent state and kept at 40C in a tightly-stoppered maximum filled dark bottle in the dark.

procedure.

Fresh onion root tips were transferred to distilled water through alcohol (that can be regarded as "mild fixative"): absolute ethanol 5 min, then 90%, 70%, 50% , 30% ethanol and distilled water 5 min each. Then they were placed into cool 1N HCl for 2 min then heated at 60°C in water bath 1N HCl for 6 min. After that roots were quickly rinsed in cool 1N HCl, then in distilled water and placed in Schiff's reagent for 5 min. After that roots were rinsed in bleaching solution, then in distilled water and transferred to 45% acetic acid for 5 min. After that they were placed into drops of 45% acetic acid onto a glass slide, covered with a coverslip. Pressured preparations were made by gently pressing the coverslip against the glass slide between finger and thumb. These specimens were air dried to remove the liquid from the squashed roots and placed into a desiccator vessel with space below the platform filled by blue silica gel for further drying at dark room overnight. After that specimens were sealed with scotch tape as is demonstrated in Fig. 1 and observed in a light microscope.

Best preparations were kept at room temperature enveloped with black paper or in several layers with white paper to prevent specimen fading during 6 years.

Specimen air-dried between glass slide and coverslip is sealed on the perimeter of coverslip with strips of scotch tape of no more than 5 mm in width.

Another set of the specimens prepared in this way was used for teaching students for 6 years with approximately 20 hours of each slide microscopy per year. At the end of six year the digital camera SIGETA™ photographs of some sites in preparations were produced and compared

with photos of these sites made immediately after slides preparations in year one.

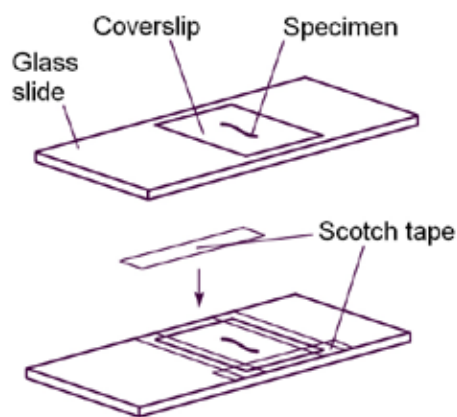


Fig. 1. Preparing the permanent specimen without mounting medium

Results and Discussion

Onion root tip specimens sealed on the perimeter of coverslip with strips of scotch tape of no more than 5 mm in width demonstrated no dye color deterioration, no condensate formation and no mechanical damage during a period of six years of use or storage in paper envelope.

A microscope slides with Feulgen-stained squashed onion root tips preparations that were stored and those which were in use for teaching showed no visual difference in color intensity of nuclei and cytoplasm of the cells also at start and end of the 6 years period.

Bright cytoplasm and deep rose or dark pink nuclei were observed with light microscopy in six years old preparations at the same field of views that were observed in them 6 years ago. Visual comparison of pink color intensity in the tissue and nuclei of the areas of observation suggested no visible differences in quality of photos of preparations made at the start of the 6-years period and at its end (Fig. 2). There were also no visual differences in color intensity of the slides enveloped in paper stored without use and slides used in the teaching process.

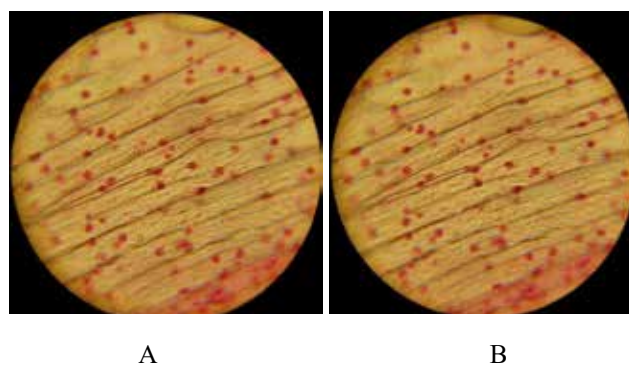


Fig 2. Cells of onion squashed root tip prepared by Feulgen method with use of scotch tape sealing instead of mounting medium. No significant difference seen in quality of specimen pictures at the start of the 6-years period (A) and at its end (B). Magnification 400 ×.

The light and mounting medium could enhance the fading of the Feulgen stained preparations

[4, p. 301]. Harsh fixatives could also affect the quality of specimen preparation. Thus, we did not use both of these in our Feulgen preparations.

It was found that storage of Feulgen preparation of plant tissues during about one year even in the dark causes decay in dye content in the range of 5% [7, p. 294]. Precise level of fading in our preparation visually was not estimated. However, we hope that it should be less than in this work as we and our students can't detect visually 'on eye' the difference in color intensity in microphotographs of preparations made at the start and end of the 6-year period of experiment.

The observation of difference in nuclei color in same field of view, possibly, due to different stages of the cell cycle before and after S phase as intensity of color or its density is directly proportional to the amount of DNA present [2, p. 345; 11, p. 761; 13, p. 603; 16, p.167; 17, p.140].

We prepared dry specimens without a mounting medium, with almost no air between coverslip and

glass slide and with no air or humidity penetration from the surroundings. Thus, all chemical reactions in our preparations are suppressed. Use of 45% acetic acid at the final step of the specimen preparation and slide drying prevent any destructive microbe development and damage. Even if some decay in dye occurs, we can not detect it in a light microscope.

Our preparations were successfully used for 6 years and are in use now for the teaching process of medical and biological students.

We hope that our variation of the Feulgen procedure can be applied for routine analysis also.

Conclusions. Feulgen staining with use of specimen drying in air and sealing by scotch tape can be used as a cheap, reliable alternative for mounting medium application. It has no harmful effects on stained samples and provides satisfactory quality of the prepared slides for microscopic evaluation.

Інформація про конфлікт інтересів. Немає.

Інформація про фінансування. Немає.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Шарга Б.М. – обґрунтував необхідність роботи, запропонував дизайн експерименту, провів забарвлення препаратів за Feulgen, їх мікроскопію та мікрофотозйомку, взяв участь у написанні кінцевого варіанту статті;

Пилипів Д.Б. – взяла участь у мікроскопії та мікрофотозйомці препаратів за Feulgen, написала первинний варіант статті;

Гасинець Я.С. – провела оцінку результатів експерименту, взяла участь у написанні кінцевого варіанту статті;

Вакерич М.М. – провів оцінку результатів експерименту, взяв участь у написанні кінцевого варіанту статті.

LITERATURE

1. Agarwal N, Biancardi AM, Patten FW, Reeves AP, Seibel EJ Three-dimensional DNA image cytometry by optical projection tomographic microscopy for early cancer diagnosis. *Journal of Medical Imaging*. 2014; 1(1): 017501-1 – 017501-10.
2. Chicco P, Derenzini M. The Feulgen reaction 75 years on. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*. 1999; 111(5): 345-358.
3. Danielsen HE (med.ed) DNA ploidy investigation aided by image cytometry. Oslo University Hospital, 2018. Available from: http://oncolex.org/Prosedyrer/DIAGNOSTICS/Gyn_DNAPloidy?lg=print
4. Dewse CD, Potter CG. Influence of light and mounting medium on the fading of Feulgen stain. *Stain Technology*. 1975; 50(5): 301-306.
5. Feulgen R, Rossenbeck H. Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nukleinsäure vom Typus der Thymonukleinsäure und die darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*. 1924; 135: 203-248.
6. Gill GW.; Mounting media. In: *Cytopreparation. Essentials in Cytopathology*. 2013 (12): 259-278. New York: Springer; 2013. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4933-1_16
7. Greilhuber J, Tensch EM. Feulgen densitometry: some observations relevant to best practice in quantitative nuclear DNA content determination. *Acta Botanica Croatia*. 2001; 60(2): 285-298.
8. Haroske G, Baak JP, Danielsen H, Giroud F, Gschwendtner A, Oberholzer M, Reith A, Spieler P, Bocking A. Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry. *Anal Cell Pathol*. 2001 23(2):89-95.
9. Hillary BB. Use of the Feulgen Reaction in Cytology I. Effect of fixatives on the reaction. *Botanical Gazette*. 1939; 101(2): 276-300.
10. Kasten FH. Robert Feulgen and his histochemical reaction for DNA. *Biotechnic & Histochemistry. Biological Stain Commission*. 2003;78(1): 45-49.
11. Kayser K, Blum S, Beyer M., Haroske G., Kunze KD, Meyer W. Routine DNA cytometry of benign and malignant pleural effusions by means of the remote quantitation server Euroquant: a prospective study. *Journal of Clinical Pathology*. 2000;53: 760-764.
12. Lyon HO, Schulte EK., Prento P, Barer MR., Béné MC. Standardized staining methods: Feulgen-Rossenbeck reaction for desoxyribonucleic acid and periodic acid-Schiff (PAS) procedure. *Biotechnic and Histochemistry*, 2002; 77(3): 121-125.
13. Mello M-LS., Vidal BC. The Feulgen reaction: A brief review and new perspectives. *Acta Histochemica*. 2017; 119(6): 603-609.
14. O'Neil MJ, Smith A., Heckelman PE (eds.). *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 1996.
15. Salih MM, Elsheikh LA Feulgen Reaction as a marker for identifying prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Andrology*. 2019; 8 (1): 201-205.

16. Schulte EK. Standardization of the Feulgen reaction for absorption DNA image cytometry: a review. *Analytical Cellular Pathology*. 1991; 3 (3): 167-182.
17. Schulte EKW, Seigneuring D, Giroud F, Brugal G. DNA densitometry. pp. 140-169. In: Hamilton PW, Allen DC (eds.). *Quantitative Clinical Pathology*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
18. Shackney SE, Burholt DR, Pollice AA, Smith CA, Pugh RP, Hartsock J Discrepancies between flow cytometric and cytogenetic studies in the detection of aneuploidy in human solid tumors. *Cytometry*. 1990; 11: 94-104.
19. Swartz FJ, Nagy ER Feulgen stain stability in relation to three mounting media and exposure to light. *Stain Technology*. 1963; (38)3: 179-185.
20. Tribukait B, Granberg-Öhmann I, Wijkström H. Flow cytometric DNA and cytogenetic studies in human tumors: a comparison and discussion of the differences in modal values obtained by the two methods. *Cytometry*. 1986; 7: 194-199.

СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 340:616-002.6

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.32>

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

Особливості судово-медичного експертного дослідження по встановленню віку

Сьогодні під час військових дій на території нашої країни виникають доволі часті ситуації коли потрібно визначити вік живої людини або мертвого тіла. Стаття присвячена аналізу можливостей судово-медичної експертизи живої людини та трупу по встановленню віку. Під час роботи було проведено аналіз спеціальної літератури про методи дослідження при встановленні віку. Це праці Н.Н. Тагаєва (2003), К. О. Чаплинського (2007), А. А. Бабаніна, В. Д. Мішалова, О. В. Біловицького, О. Ю. Скребкової (2012), Б. В. Михайличенка (2014), І. І. Смірної (2021) та інші. Встановлено, що такий вид експертизи призначається у тих випадках, коли документи, в яких позначена дата народження (паспорт, свідоцтво про народження) втрачені за якихось причин: військові дії, раптове переселення з місця постійного проживання, стихійне лихо. А в певних випадках такі документи приховують навмисно, щоб уникнути кримінальної відповідальності підлітків, служби у збройних силах, при ідентифікації живої особи. При цьому може виникнути необхідність встановлення віку і по цивільних справах: при підміні дітей, визначенні шлюбного віку або віку осіб, які приймаються на роботу, що залучаються до трудової повинності, а також у випадках встановлення повноліття, призначення та виплати державних пенсій.

Під терміном «вік» розуміють період у розвитку біологічної особини (людини, тварини та ін.), що характеризується певними анатомічними і фізіологічними змінами в процесі еволюції й інволюції (зворотного розвитку фізіологічних властивостей організму). Авторкою наведені різні системи періодизації біологічного віку, які спираються на відповідні віку анатомічні та фізіологічні особливості організму, а задля дитячого віку – враховують пристосованість до навколишнього соціального середовища. Визначено, що судово-медичну експертизу по встановленню віку проводять в трьох напрямках: встановлюють вік на вигляд, визначають його за допомогою клінічного та стоматологічного обстеження, а також лабораторних методів дослідження як у живих осіб, так і мертвих тіл. Проаналізовані особливості вікових змін антропометричних показників, шкіри, ступеня розвитку вторинних статевих ознак, кількості зубів та їх стану, закріплення зон епіфізарного росту кісток. Висвітлено, що вікові зміни кісток грають велику роль у визначенні віку у живих осіб, але ще більше значення вони мають при встановленні віку загиблої людини.

Таким чином, слід зазначити про те, що експертне встановлення віку відноситься до складних видів судово-медичної експертизи та потребує використання комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. Вона проводиться комісійно в складі лікарів різних спеціальностей: рентгенолога, ендокринолога, терапевта, психоневролога, генетика, педіатра та інших необхідних спеціалістів під головуванням судово-медичного експерта. Внаслідок збільшення зростання популяції молоді, прискорення її фізичного розвитку та статевого дозрівання (акселерація), окостеніння скелета і за рахунок цього скорочення зростання на один-два роки у дівчат і юнаків на сучасному етапі, до використання в виробництві експертного дослідження таблиць за визначенням віку, що складені в минулому столітті, необхідно ставитися критично. Сукупність кількості використаних методів дослідження визначає ступінь достовірності висновків судово-медичної експертизи по встановленню віку.

Ключові слова: судово-медична експертиза, вікові періоди, неповнолітні, труп.

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

Features of a forensic medical expert study to establish age

Today, during war on the territory of our country, quite frequent situations arise when it is necessary to determine the age of a living person or a dead body. The article is devoted to the analysis of the possibilities of a forensic medical examination of a living person and the dead body to determine the age. In the course of the work, an analysis of the special literature on research methods in determining the age was carried out. These are the works of N.N. Tagaev (2003), K. A. Chaplinsky (2007), A. A. Babanin, V. D. Mishalov, A. V. Belovitsky, A. Yu. Skrebkova (2012), B. V. Mikhailichenko (2014), I. I. Smirnova (2021) and others. It has been established that this type of examination is assigned in cases where the documents in which the date of birth is marked (passport, birth certificate) are lost for any reason: war, sudden relocation from the place of residence, natural disaster. And in certain cases, such documents are deliberately hidden in order to avoid the criminal liability of adolescents, service in the armed forces, when identifying a living person. At the same time, it may be necessary to establish the age in civil cases: when replacing children, determining the age of marriage or the age of persons hired, involved in labor service, as well as in cases of establishing the age of majority, assigning and paying state pensions.

The term "age" is understood as the period of development of a biological individual (human, animal, etc.), characterized by certain anatomical and physiological changes in the process of evolution and involution (reverse development of the physiological properties of the organism). The author presents various systems of periodization of biological age, which are based on the age-appropriate anatomical and

physiological characteristics of the organism, and for childhood, they take into account adaptability to the environment. It has been determined that a forensic medical examination to establish age is carried out in three directions: age is determined by sight, it is determined using clinical and dental examinations, as well as laboratory research methods both in living persons and dead bodies. The features of age-related changes in the anthropometric parameters of the skin, the degree of development of secondary sexual characteristics, the number of teeth and their condition, and the ossification of the zones of epiphyseal bone growth are analyzed. It is highlighted that age-related changes in bones play an important role in determining the age of living persons, but they are even more important in determining the age of a deceased person.

Thus, it should be noted that expert age determination refers to complex types of forensic medical examination and requires the use of a complex of clinical, laboratory and instrumental studies. It is carried out on a commission basis consisting of doctors of various specialties: a radiologist, an endocrinologist, a therapist, a psychoneurologist, a geneticist, a pediatrician and other necessary specialists, chaired by a forensic medical expert. As a result of an increase in the growth of the youth population, acceleration of its physical development and puberty (acceleration), ossification of the skeleton and due to this reduction in growth by one or two years in girls and boys at the present stage, for the use in the production of an expert study of tables for determining age, compiled in the last century, it is necessary to be critical. The totality of the number of research methods used determines the degree of authenticity of the conclusions of the forensic medical examination to determine the age.

Key words: forensic examination, age periods, minors, corpse.

Вступ. Відповідно до Кримінального процесуального кодексу України (КПК України) встановлення віку є обов'язковим у випадках, коли він має значення, а відповідні документи відсутні [1].

Вказаний вид експертизи призначається у тих випадках, коли документи, в яких зафіксована дата народження (паспорт, свідоцтво про народження) втрачені за якихось причин: під час війни, стихійного лиха, раптового переселення з місця постійного проживання. В певних випадках такі документи приховують навмисно, щоб уникнути кримінальної відповідальності підлітків, служби у збройних силах, при ідентифікації особистості, а іноді виникає необхідність встановлення віку і по цивільних справах: при підміні дітей, визначенні шлюбного віку або віку осіб, які приймаються на роботу, що залучаються до трудової повинності, а також у випадках встановлення повноліття, призначення та виплати державних пенсій.

Методологія та методи дослідження. Праця над статтею супроводжувалася аналізом літературних джерел за останні сім років.

Виклад основного матеріалу дослідження. Вік – це період у розвитку біологічної особини (людини, тварини та ін.), що характеризується певними анатомічними і фізіологічними змінами в процесі еволюції й інволюції (зворотного розвитку фізіологічних властивостей організму).

Вік людини може бути встановлений за будовою (морфологією), іноді за функціональними особливостями органів і тканин людини. Вік, який визначається таким чином, називають анатомо-фізіологічним. Цей вік відображає розвиток органів і тканин тіла людини, що відбувся з моменту зачаття до моменту дослідження. У правоохоронній діяльності використовується так званий хронологічний (паспортний) вік. Останній свідчить про кількість років, що пройшов з моменту народження людини.

У житті людини розрізняють пренатальний (до народження) і постнатальний періоди. У постнатальному періоді виділяють хронологічний (паспортний) вік і анатомо-фізіологічний або морфологічний вік. Поняття біологічного віку виникло в результаті наявності індивідуальних відмінностей у швидкості перебігу вікових змін. Саме це явище спричинило розбіжності між календарним (хронологічним) і біологічним віком організму. Календарний (хронологічний) вік відображає середній темп вікових змін організму і його

систем для цієї популяції. Це об'єктивний показник, пов'язаний з фізичним перебігом часу, який вимірюється в абсолютних фізичних одиницях часу. Біологічний вік – модельне поняття, яке є мірою відповідності індивідуального морфофункціонального рівня певній середньостатистичній нормі цієї популяції, відображає нерівномірність розвитку, зрілості й старіння різних фізіологічних систем та темпу вікових змін адаптаційних можливостей організму. При цьому біологічний вік період росту і розвитку визначається мірою наближеності організму в цілому, а також його органів і систем до стану, характерного для дорослого організму [2].

Існують різні системи періодизації біологічного віку. Всі вони спираються на відповідні віку анатомічні та фізіологічні особливості організму, для дитячого віку – враховують пристосованість до навколишнього соціального середовища. Одна з прийнятих поділок на вікові періоди: період новонародженості (неонатальний період) – перші 4 тижні; грудний період – від 4 тижнів до 1 року; раннє дитинство (ясельний вік) – 1-3 роки; дошкільний вік – 3 роки – 6-7 років; молодший шкільний вік – 6-7 – 10-12 років; підлітковий період – 10-12 – 17-18 років; юнацький період: юнаки – 17-21 рік, дівчата – 16-20 років; зрілий вік (1 період): чоловіки – 21-35 років, жінки – 20-35 років; зрілий вік (2 період): чоловіки – 35-60 років, жінки – 35-55 років; літній вік: чоловіки – 60-75 років, жінки – 55-75 років; старечий вік – 75-90 років; довгожителі – 90 років і більше [3].

Згідно до класифікації ВООЗ (2020) у морфологічному віці розрізняють наступні періоди: 25-44 – молодий вік, 44-60 – середній вік, 60-75 – похилий вік, 75-90 – старечий вік, після 90 – довгожителі [4]

Вікові зміни тіла у людей відбуваються неоднаково. Одні розвиваються швидше, інші повільніше, старіння також відбувається в різні терміни. На показники анатомо-фізіологічного віку впливають і патологічні процеси. Це обумовлює відмінності паспортного і анатомо-фізіологічного віку та впливає на результати судово-медичного визначення віку. Для того, щоб уникнути впливу окремих факторів, що спотворюють результати визначення анатомо-фізіологічного віку, досліджують окремі характеристики різних органів і тканин.

У правовому відношенні під віком розуміється встановлений законом період (число) років життя фізичної особи, від моменту народження до якогось певного терміну, що визначає його права, обов'язки та

відповідальність. У віковому відношенні розрізняють повнолітніх і неповнолітніх. Серед неповнолітніх виділяють ще й малолітніх. Повнолітні – це особи, які досягли 18-річного віку, коли вони набувають своїми діями права і створюють для себе обов'язки, тобто коли настає повна дієздатність [5]. У цьому віці особи, що закінчили школу та не навчаються на денному відділенні вищих навчальних закладів підлягають призову в армію. Шлюбний вік в Україні у чоловіків збігається з повноліттям. У жінок шлюбний вік настає в 17 років [6]. Неповнолітні особи – це ті, що не досягли 18-річного віку. Малолітні – це неповнолітні, які не досягли 14-річного віку. Особи, які досягли 14-річного віку, підлягають кримінальній відповідальності у деяких випадках, передбачених ч.2 ст.22 Кримінального кодексу України (далі КК України), в той час як малолітні – не можуть бути суб'єктом злочинів [7]. Коли в правовій практиці виникає необхідність залучення неповнолітніх до кримінальної відповідальності, призначається судово-медична експертиза. Але потрібно зазначити, що повну цивільну дієздатність (за відсутності психічних захворювань) особа набуває з 18 років

В випадках відсутності документа, де вказаний вік, то вік, з якого починається кримінальна відповідальність встановлює комісійна судово-медична експертиза неповнолітнього. При вивченні комісією року народження вік треба обчислювати з останнього дня цього року. Встановлюючи вік мінімальною та максимальною кількістю років, необхідно виходити з ймовірного, за даними експертизи, мінімального віку підекспертної особи. Вважається, що особа досягла певного віку не в день свого народження, а з наступної доби. Встановлення певного мінімального віку кримінальної відповідальності пов'язане з фізіологічним процесом формування здатності особи в міру його зростання усвідомлювати свої дії та керувати ними, розуміючи після досягнення певного віку, характеру або суспільної небезпеки вчиненого діяння та його наслідкам.

Зростання і розвиток організму, змужнілість і старіння – біологічні процеси, які за загальних вікових закономірностей мають і значні індивідуальні особливості (фізично й розумово недорозвинені діти, що виглядають молодшими за своїх ровесників, рано постарілі з різних причин – у 40-45 років і, навпаки, дуже молоджаві особи у 60-65 років або внаслідок косметологічних хірургічних чи фізіотерапевтичних втручань).

В воєнний час судово-медична експертиза віку найбільш часто проводиться під час судово-медичної експертизи трупа невідомої особи, розчленованого або скелетованого трупа і дещо рідше – у випадках втрати або відсутності документів в зв'язку з їх знищенням або втратою, явній невідповідності віку за паспортом фізичному розвитку, приховуванні та зміну фактичного віку з порушенням кримінальних справ у які притягуються до кримінальної відповідальності або у потерпілих 14-16-18 років [8, с.931]. Встановлення віку у живих осіб відрізняється від такого дослідження стосовно мертвого тіла та його частин. На живій людині не може бути застосований ряд методів, які вимагають порушення тканин тіла.

Експертизу по встановленню віку, як правило, проводять в трьох напрямках: встановлюють вік на вигляд,

визначають його за допомогою клінічного та стоматологічного обстеження, а також лабораторних методів дослідження як у живих осіб, так і трупів.

Визначення віку базується на зміні зовнішніх (антропометричних) анатомічних ознак органів і тканин, фізіологічних змінах функцій, термінів появи та ступеня зношеності зубів, вторинних статевих ознак, стану шкіри, нігтів, антропометричних і рентгенологічних показників. Встановлення віку за антропометричними ознаками ненадійно в зв'язку з їх нестабільністю, варіабельністю появи та розвитку, що залежать від кліматичної зони проживання, національності, спадковості, умов життя, перенесених гострих та наявності хронічних захворювань, порушення гормональної функції, фізичних навантажень, професії, індивідуальних (фізіологічних і патологічних) і біологічних особливостей організму, соціальних умов. У зв'язку з цим кожна ознака має відносну доказову цінність, а з цього – вік необхідно визначати за сукупністю всіх ознак. Основними факторами, за якими судово-медичні експерти встановлюють вік, є:

- 1) антропометричні дані;
- 2) стан шкіри;
- 3) ступінь розвитку вторинних статевих ознак;
- 4) кількість зубів, їх стан та зміна;
- 5) закріплення зон епіфізарного росту кісток.

Антропометричні характеристики (зріст, маса, окружність грудної клітки, голови, плеча, гомілки) мають значення тільки у період росту й розвитку організму. Організм людини розвивається в середньому до 18-25 років. Від 25 до 40 років наростають явища зрілості, від 40 до 60 років – сліди зів'янення організму, а після 60 – старості.

До закінчення періоду статевого дозрівання рік від року збільшуються зріст, вага, розміри голови, тулуба, таза у дівчаток, зовнішніх статевих органів, відбуваються фізіологічні зміни в організмі, з'являються вторинні статеві ознаки, змінюються зуби, формується скелет.

Так, довжина тіла новонародженої дитини близько 48-53 см, у п'ять років вона вже приблизно 100 см, у 14-15 років – 150 см. У дівчаток зростання тіла закінчується до 18 років, у юнаків – до 25. Набільше значення у визначенні віку має зростання тіла протягом першого року життя, менше – до закінчення статевого дозрівання і не має практичного значення після закінчення статевого дозрівання, коли зростання тіла припиняється. Зріст схильний до значних коливань в залежності від умов життя та харчування, спадковості, фізичних вправ і т.д. Зростання зазнає певних змін в залежності від часу доби, збільшуючись вранці до 1-2 см, при вимірюванні в положенні лежачи, що пояснюється витонченням міжхребцевих дисків і зменшенням випуклості зводу стопи наприкінці дня внаслідок ходи.

Маса тіла дитини при народженні приблизно від трьох до чотирьох кілограмів, через півроку вона подвоюється, а наприкінці першого року життя потроюється. В даний час у зв'язку з акселерацією зростання та маса тіла можуть збільшуватися, про що необхідно пам'ятати, визначаючи вік.

У дитинстві шкіра дуже еластична, з високим тургором; але вже у молодому віці еластичність шкіри

зменшується, тому в 18-20 років з'являються перші зморшки на обличчі (лобні та носо-губні); у 25 років – у зовнішніх кутках очей; спереду від козелка – після 30 років; на шії – у 35 років, на мочці вуха – у 50 років [8, с. 277]. Після 50 років зморшки з'являються на кистях рук. Після 55 років на тильних поверхнях кистей і обличчі з'являються пігментовані ділянки шкіри. Шкіра у похилому віці настільки втрачає еластичність, що коли вона штучно зібрана у зморшки, то довго не розправляється. Зморшки на шкірі з часом набувають більшої глибини. Шкіра за забарвленням в кожному віці різна: у юнацькому віці вона світло-рожева, з 30 років починає з'являтися жовтизна, а в 40-45 років колір шкіри стає жовтувато-землистим, після 50 років – набуває сірувато-землистий відтінок. З віком шкіра потовщується, головним чином, за рахунок збільшення колагенових волокон, кількість яких зменшується лише при старечій атрофії органів. На виразність зморшок і складок шкіри впливає багато факторів. Наприклад, у повних людей складки і зморшки виражені слабше. Впливають і фактори зовнішнього середовища, наприклад, тривала і постійна робота на відкритому повітрі викликає прискорення утворення зморшок і складок на обличчі. На зазначені вікові зміни впливають шкірні та загальні захворювання. Тому в результаті дослідження експерт повинен враховувати фактори, що прискорюють або сповільнюють вікові зміни і вносити корективи.

Від 12 до 15 років з'являється незнана лупа в волосі, сальність шкіри носа. Від 16 до 20 років лупа в волосі більш рясна, а на обличчі (лоб, щоки, ніс, підборіддя) шкіра лисніє, на ній видно вугри, гнійники, синювато-коричневі плями (сліди прищів). Лущення шкіри починається після 40 років, а з 50 років помітна її сухість. З 50-55 років пігментація і зроговіння епідермісу стають більш вираженими. Блиск нігтів слабшає після 40 років, а щільність їх зростає.

Посивіння й облісіння в ряді випадків пов'язане з віком. Посивіння починається з 35-40 років, як правило, зі скронь і щік, рідко – з бороди. Пізніше сивіє волосся голови і бороди, ще пізніше – вусів, брів і прихованих областей тіла. На тулубі та лобку посивіння починається близько 50 років і наростає до 60-65 років. Передчасне посивіння настає іноді при тифі, еклампсії і деяких шкірних захворюваннях. Облісіння починається після 40-45 років, волосся рідшають, іноді облісіння може початися і раніше, але нерідкі випадки відсутності облісіння в 60 років і пізніше. Облісіння, в основному, пов'язано з індивідуальними особливостями організму, впливами зовнішнього середовища, способом життя, харчуванням, кліматичними умовами, умовами праці та побуту, різними захворюваннями шкіри (себорея, парша).

Ступінь розвитку вторинних статевих органів набуває значення у старшому шкільному й молодому віці. У 11-13 років у дівчаток звичайно з'являється оволошіння на лобку і пахових впадинах. У цей же період починається формування молочних залоз і менструації. До 18 років, як правило, статеве дозрівання повністю закінчується. У хлопчиків статеве дозрівання настає дещо пізніше. Оволошіння лобка і пахових впадин – у 13-16 років. У 15-16 років починається збільшення

статевих органів, з'являються полюції, грубішає голос. У 17 років починає рости волосся на підборідді, а з 18 – на щоках.

Дослідженню зубів з метою визначення віку була присвячена робота Г.І. Вільга (1903) «Про зуби в судово-медичній практиці», в якій він пише, що «з достатньою точністю вік визначити можна з 6 тижнів утробного життя і до 20 років після народження». Стан зубів – досить важлива ознака для визначення віку. Перші молочні зуби з'являються у піврічному віці, а до кінця першого року життя їх вже шість – вісім; до кінця другого року виростають всі молочні зуби – 20. Як правило, з семирічного віку молочні зуби починають замінюватись на постійні, і в віці 12 років їх кількість складає 24, а до 14 років виростають великі (другі) корінні зуби, при цьому загальне число зубів досягає 28. З 16-18 до 24-30 років, іноді пізніше, з'являються «зуби мудрості» – треті великі корінні зуби. Іноді вони можуть не з'являтися взагалі і загальна кількість зубів збільшується до 32. У дитинстві на різцях є дрібні горбочки, які стираються після двадцяти років, а до 30 років стираються й горби жувальних поверхонь корінних зубів. Стирання різців з появою плям дентину – в 35 років. Стертість зубів до появи дентину корінних зубів – 40 років. Стертість різців на 1/3 і стирання корінних зубів до коричневого дентину – 45 років. Зношеність різців і корінних зубів майже наполовину з відкриттям каналів і випадінням багатьох корінних спостерігається у 50-річному віці. Визначаючи вік за ступенем зношеності зубів, необхідно пам'ятати, що вона залежить від характеру їжі, професії, догляду за зубами, місцевості, способу переживання, штучної обробки їжі і загального стану здоров'я. Руйнування і випадання зубів обумовлено не тільки віком, скільки індивідуальними особливостями, життєвими умовами, професійними шкідливостями, про що необхідно пам'ятати, визначаючи вік [8, с. 933].

Формування черепа людини в основному закінчується до 17-18 років. До цього часу складаються пропорції голови дорослої людини. Потім з віком відбуваються великі зміни. Наприклад, очні щілини стають вузькими, посадка очей кілька поглиблюється, значно збільшуються мішки під очима, в результаті стирання і випадання зубів відбуваються зміни в області рота і нижньої частини обличчя.

Вікові зміни кісток грають велику роль у визначенні віку у живих осіб, але ще більше значення вони мають при встановленні віку загиблої людини. Зокрема, у віці від трьох до 20-22 років йде активне формування кісткового скелета, відбувається окостеніння хрящових ділянок кісток. Ядра окостеніння і місця окостеніння на ділянках з'єднання частин кістки визначаються рентгенологічно. У дітей відбувається інтенсивне зростання всього тіла в цілому і окремих його частин. Тому вимірювання зросту і маси дитини дозволяють вирішувати питання про вік. При дослідженні кісток скелета дитини може бути встановлено зріст, а по ньому вік. Однак необхідно враховувати стать дитини. Хороші результати дають вимірювання голови дітей (поздовжній, поперечний). Аналогічні параметри вимірюються й на трупі. У всіх вікових групах при вивченні черепа враховують ступінь заростання швів.

Дуже важливе значення для визначення віку мають ядра окостеніння кісток кисті і синостози (з'єднання кісток за допомогою кісткової тканини) кісток кінцівок. Для меншого ступеня рентгенівського опромінення організму рекомендується робити дослідження кисті і дистального кінця передпліччя, користуючись для оцінки таблицями В.І. Пашкової, С.А. Бутова, 1980 р. У похилому і старечому віці рентгенографія кісток скелета дає можливість виявити явища остеопорозу.

За останні 20-30 років підвищилася якість умов життя і харчування, значно збільшився зростання молодих людей, покращився їх фізичний розвиток, прискорилося статеве дозрівання, окостеніння, скелета. У зв'язку з цим зростання скорочується на 1-2 роки і припиняється у дівчат в 16-18 років, а у юнаків – в 18-19 років. В результаті цього до таблиць по визначенню віку, що були складені в минулому столітті необхідно ставитися критично.

Особливості анатомічної і фізіологічного розвитку людей в різних вікових періодах дають можливість встановлювати анатомо-фізіологічний вік з різним ступенем точності. Тому відхилення від дійсного віку в той чи інший період може становити: у перші 10 днів життя – 1-2 дні, до одного року життя – 1-1,5 місяця, у підлітків (12-17) – 2-3 роки; у молодому віці – 5-6 років; від 35 до 50 років помилка може становити 7-10 років, а в 60-70 – навіть 10-15 років, тобто експертиза може визначити вік людини з точністю до 20% [9, 10].

З лабораторних методів визначення віку широко використовується рентгенологічне дослідження як у живих осіб, так і у трупів. Крім того, у випадках експертизи трупа застосовують остеоскопію, остеометрію, спектральні методи дослідження.

Точніші ознаки віку дають зміни, що спостерігаються під час формування скелета. У новонародженої дитини скелет складається з окремих кісток, а потім розпочинається процес з'єднання окремих кісток. Він відбувається у більшості людей в продовженні перших 25 років життя і до цього часу закінчується формування скелета.

Перетворення хрящової тканини в кісткову починається в окремих кістках з острівців окостеніння, злиття між собою окремих частин кісток синостоз (між діафізами й епіфізами) зрощення частин окремих кісток,

які відповідають більш-менш певного віку. Тому формування скелета дає найбільш точні ознаки для визначення віку, що встановлюються за допомогою рентгенологічного дослідження.

Рентгенологічно у віці до трьох років беруть до уваги ступінь диференціації кісткового скелета, поява ядер окостеніння, заростання джерельця. У віці від трьох до 20-21 років, коли ще не завершилося формування скелета, виявляють ядра окостеніння, прояви синостозу, заростання швів склепіння та основи черепа.

Найбільш часто як у живих осіб, так і у трупів для визначення кісткового віку виробляють рентгенографію кисті і дистального відділу передпліччя, а також дистального відділу гомілки, стопи і проксимального відділу стегна.

Встановлюючи вік, необхідно враховувати такі ендокринні порушення, як гіпогеніталізм, що уповільнює темп окостеніння, коли помилка в бік заниження віку може досягти 10 років, гіпертиреоз та адіпозогенітальна дистрофія, що прискорюють темп окостеніння, що може привести до помилки завищення віку на чотири-п'ять років. Більш швидкий темп старіння кісткової системи спостерігається у хворих загальними соматичними захворюваннями (атеросклероз, гіпертонічна хвороба).

Висновки з дослідження. Таким чином, встановлення віку відноситься до складних видів експертизи і вимагає проведення цілого комплексу клініко-лабораторних та інструментальних досліджень на сучасному етапі. З цієї причини рекомендується проводити її комісійно в складі рентгенолога, ендокринолога, терапевта, психоневролога, генетика, педіатра та інших необхідних спеціалістів під головуванням судово-медичного експерта в умовах Бюро судово-медичної експертизи. Внаслідок збільшення зростання молодих людей, прискорення їх фізичного розвитку та статевого дозрівання, окостеніння скелета і за рахунок цього скорочення зростання на один-два роки у дівчат і юнаків на сучасному етапі, до використання таблиць за визначенням віку, що складені в минулому столітті, необхідно ставитися критично або напрацьовувати нові. Сукупність кількості використаних методів дослідження визначає ступінь достовірності висновків судово-медичної експертизи по встановленню віку.

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:

Білецька Г.А. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kryminalnyi protsesualnyi kodeks Ukrainy : Zakon Ukrainy vid 13.04.2012 № 4651-VI. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17> [In Ukrainian]
2. Vovkanych L. Vikova anatomiia i fiziologii : navch. posib. dlia prakt. zaniat. Lviv : LDUFK, 2016. 208 s. [In Ukrainian]
3. Vik (biologiiia). [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: [https://uk.wikipedia.org/wiki/Vik_\(biologiiia\)](https://uk.wikipedia.org/wiki/Vik_(biologiiia)) [In Ukrainian].
4. VOOZ ofitsiino prodovzhyla molodist. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: https://lifestyle.segodnya.ua/ua/lifestyle/food_wellness/vooz-oficialno-prodlila-molodost-642767.html#:~:text=44-60%20-%20seredni%20vik%3B,Pislia%2090%20-%20dovhozhyteli [In Ukrainian].
5. Tsyvilnyi kodeks Ukrainy vid 16.01.2003 r. № 435-IV. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text> [In Ukrainian].

6. Simeinyi kodeks Ukrainy : Zakon Ukrainy vid 10.01.2002 № 2947-III. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/2947-14> [In Ukrainian].
7. Kryminalnyi kodeks Ukrainy: Zakon Ukrainy vid 05.04.2001 № № 2341-III. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4651-17> [In Ukrainian].
8. Tahaev N.N. Sudebnaia medytsyna: Uchebnyk. Pod obshch. red. prof. A. M. Bandurky. Kh.: Fakt, 2003. 1253 s. [In Ukrainian].
9. Sudovo-medychna ekspertyza vstanovlennia viku. [Internet]. [onovleno 20.9.2022; tsytovano 20.09.2022]. Dostupno: <http://5fan.ru/wievjob.php?id=92137> [In Ukrainian].
10. Mishalov V. D., redaktor. Sudova medytsyna. Pidruchnyk. Kyiv, 2018, 575 s. [In Ukrainian]

ЗМІСТ

ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

О.А. Бур'янов, В.П. Кваша, А.І. Канзюба, Д.Ю. Ковальчук, Ю.Л. Соболевський ПОШКОДЖЕННЯ СУХОЖИЛКІВ ЗГІНАЧІВ ПАЛЬЦІВ КИСТІ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ДЛЯ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНИХ ВНЗ, МАГІСТРІВ, ЛІКАРІВ ІНТЕРНІВ, КЛІНІЧНИХ ОРДИНАТОРІВ, АСПІРАНТІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 14.01.22- ОРТОПЕДІЯ ТА ТРАВМАТОЛОГІЯ, 222-МЕДИЦИНА).....	5
А.В. Гаврилюк, В.С. Коноплицький МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ОБОЛОНОК ВАГІНАЛЬНОГО ВІДРОСТКА ОЧЕРЕВИНИ У ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....	12
І.В. Колосович, І.В. Ганоль, І.В. Черепенко ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ.....	17
Б.В. Луць КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ.....	22
В.Я. Федусяк СУЧАСНИЙ СТАН ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА УТВОРЕННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК.....	29
С.С. Філіп, Ю.П. Скрипинець, Р.М. Сливка, М.В. Росул, А.В. Ілько КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ ТА ПРЕПАРАТІВ ТЕХНОМОЛЕКУЛЯРНОГО СРІБЛА.....	34
В.О. Шапринський, В.І. Горовий, І.В. Барало, О.М. Капшук, Р.П. Морару-Бурлеску, В.Г. Сулейманова, О.В. Горовий, І.І. Довгань, М.О. Маласаєв, Д.М. Гураль ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЧЕРЕЗМІХУРОВОЇ ТА ЗАЛОБКОВОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЙ У ХІРУРГІЧНУ ПРАКТИКУ УРОЛОГІВ.....	39

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

S.A. Bondar, Ehab Garibeh CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS.....	46
І.О. Гаман КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА В-ТИПУ НАТРІЙ-УРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ПРИ СТРУКТУРНОМУ РЕМОДЕЛЮВАННІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	50
О.Є. Запровальна, О.В. Колеснікова, А.В. Потапенко, К.В. Вовк ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НА ТЕМПИ СТАРІННЯ У ПАЦІЄНТІВ ПОМІРНОГО КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ.....	55
О.М. Ігнат'єв, О.І. Панюта, Т.П. Опаріна, Т.Л. Прутіян, О.О. Добровольська ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТОЧНОЇ ЦИТОМЕТРІЇ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ЗМІН У ЗАГАЛЬНОМУ АНАЛІЗІ КРОВІ ХВОРИХ НА COVID-19.....	62
В.Й. Калашніков, О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, І.В. Калашнікова, І.К. Бакуменко ЦЕРЕБРАЛЬНА ВЕНОЗНА ГЕМОДИНАМІКА ТА РЕАКТИВНІСТЬ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ З МІГРЕННЮ.....	67

О.Й. Комариця, Л.В. Сяська, О.М. Радченко	
ПАТОГЕНЕЗ РОЗВИТКУ ТА ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОГО СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ: КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ.....	72
М.Yu. Koteliukh, P.G. Kravchun, I.M. Dobrovolska	
CHARACTERISTICS OF THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BEFORE AND AFTER REPERFUSION THERAPY.....	77
З.Я. Коцюбійчук	
ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МАРКЕРІВ ЦИТОЛІЗУ ГЕПАТОЦИТІВ ТА СТУПЕНЮ СТЕАТОЗУ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК.....	83
О.І. Лях	
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У КОМОРБІДНОСТІ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ.....	87
М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна, В.М. Шевага	
НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА ТА ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ЗАБОЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ У БІЙЦІВ ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ (ООС).....	93

ПЕДІАТРІЯ

О.В. Зубаренко, В.В. Зарецька	
КОРЕКЦІЯ ВЕГЕТАТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА.....	97
Г.К. Копійка, Т.Ю. Кравченко, Л.І. Коваль	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 У ДІТЕЙ ПІВДНЯ УКРАЇНИ (ДОСВІД ЗИМОВОГО СЕЗОНУ 2021 – 2022 рр).....	102
Л.Ya. Lytvynets, U.Ye. Lytvynets-Golutiak, V.Ye. Lytvynets	
OXIDATIVE STRESS AND COMPONENTS OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN THE MECHANISMS OF FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN.....	106

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

С.Г. Гуца, Б.А. Насібуллін, Т.В. Польщаківа	
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ З ПІДВИЩЕНИМ ВМІСТОМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДЕРМАТОЗІ.....	111
О.А. Коваль, Т.В. Хмара	
ФЕТАЛЬНА ТОПОГРАФІЯ НЕРВІВ ЛІКТЬОВОЇ ДІЛЯНКИ.....	117
Т.В. Комар, Т.В. Хмара	
АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ПІДШКІРНИХ ВЕН НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ...122	
О.В. Тхоревський	
РОЗВІНЧАННЯ МІФІВ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ.....	127

ГІГІЄНА І ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

А.С. Бідучак	
МЕДИЧНІ КОНФЛІКТИ В СИСТЕМІ «ЛІКАР-ПАЦІЄНТ».....	133

В.В. Брич, М.М. Дуб	
СТРУКТУРНЕ ТА КАДРОВЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ У ЗАКЛАДАХ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЯК ПІДҐРУНТЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО КОМПОНЕНТУ РЕГІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.....	136
О.О. Новохацька, О.П. Вавріневич, В.Г. Бардов	
ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА РИЗИКУ ПРИ СПОЖИВАННІ НАСЕЛЕННЯМ КОНТАМІНОВАНОЇ ВОДИ ПЕСТИЦИДАМИ, РЕКОМЕНДОВАНИМИ ДЛЯ ЗАХИСТУ НАСАДЖЕНЬ КАРТОПЛІ.....	141
Т.В. Плужнікова, Н.О. Ляхова, О.І. Краснова	
АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ПОШИРЕНOSTІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ ПРОТЯГОМ 2017-2021 РОКІВ.....	146

СТОМАТОЛОГІЯ

М.Ю. Домище	
МОНІТОРИНГОВА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕС-ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ.....	152

ФАРМАЦІЯ

М.В. Матюшкіна, К.Ф. Шемонаєва, Я. В. Рожковський, А. О. Кирилюк	
ВПЛИВ (Mg, Co) БІС (ЦИТРАТО) ГЕРМАНАТІВ НА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ТКАНИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	155
В.М. Sharga, D.B. Pylypov, Ya.S. Hasynets, M.M. Vakerych	
PERMANENT FEULGEN STAINING PREPARATION WITHOUT MOUNTING MEDIUM USE.....	160

СУДОВА МЕДИЦИНА

Г.А. Білецька	
ОСОБЛИВОСТІ СУДОВО-МЕДИЧНОГО ЕКСПЕРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПО ВСТАНОВЛЕННЮ ВІКУ.....	165

CONTENTS

GENERAL SURGERY (ALL SURGICAL DISCIPLINES)

A.A. Buryanov, V.P. Kvasha, A.I. Kanziuba, D.Yu. Kovalchuk Dmytro Yuriiovych, Yu.L. Sobolevskyi ABSTRACT. INJURIES OF THE FINGER FLEXOR LIGAMENTS: DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	5
A.V. Havryliuk, V.S. Konoplitskyi MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE MEMBRANES OF THE VAGINAL PROCESS OF THE PERITONEUM IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS.....	12
I.V. Kolosovych, I.V. Hanol, I.V. Cherepenko FEATURES OF CORRECTION OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SEVERE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS.....	17
B.V. Luts COMPREHENSIVE TREATMENT OF RECTAL CANCER.....	22
V.Ya. Fedusyak THE CURRENT STATUS OF THE ETIOPATHOGENESIS OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY AND THE FORMATION OF TROPHIC ULCER.....	29
S.S. Filip, Yu.P. Skrypynets, R.M. Slyvka, M.V. Rosul, A.V. Ilko COMPREHENSIVE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS USING VACUUM THERAPY AND TECHNOMOLECULAR SILVER PREPARATIONS.....	34
V.O. Shaprinskyi, V.I. Gorovy, I.V. Baralo, O.M. Kapshuk, R.P. Moraru-Burlesku, V.H. Suleimanova, O.V. Horovyi, I.I. Dovgan, M.O. Malasaiev, D.M. Hural HISTORIC ASPECTS OF INTRODUCTION OF TRANSBLADDER AND RETROPUBIC SIMPLE PROSTATECTOMY IN SURGICAL UROLOGICAL PRACTICE.....	39

INTERNAL DISEASES

S.A. Bondar, Ehab Garibeh CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS.....	46
I.O. Haman CLINICAL SIGNIFICANCE OF INSULIN RESISTANCE AND B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN STRUCTURAL REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN HYPERTENSIVES WITH METABOLIC SYNDROME.....	50
O.Ye. Zaprovalna, O.V. Kolesnikova, A.V. Potapenko, K.V. Vovk THE IMPACT OF METABOLIC DISORDERS ON AGEING RATES IN PATIENTS WITH MODERATE CARDIOVASCULAR RISK.....	55
O.M. Ignatiev, O.I. Panyuta, T.P. Oparina, T.L. Prutiian, O.O. Dobrovolska FEASIBILITY OF USING FLOW CYTOMETRY BASED ON THE ANALYSIS OF CHANGES IN THE GENERAL BLOOD ANALYSIS OF PATIENTS WITH COVID-19.....	62
V.Yo. Kalashnikov, O.M. Stoyanov, R.S. Vastyanov, I.V. Kalashnikova, I.K. Bakumenko CEREBRAL VENOUS HEMODYNAMICS AND VENOUS BLOOD FLOW REACTIVITY IN PATIENTS WITH MIGRAINE.....	67
O.Yo. Komarytsya, L.V. Siaska, O.M. Radchenko PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT AND INFLUENCE OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE BY CORRELATION ANALYSIS.....	72

M.Yu. Koteliukh, P.G. Kravchun, I.M. Dobrovolska	
CHARACTERISTICS OF THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION COURSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS BEFORE AND AFTER REPERFUSION THERAPY.....	77
Z.Ya. Kotsiubiichuk	
FEATURES OF CORRECTION OF MARKERS OF HEPATOCYTE CYTOLYSIS AND THE DEGREE OF HEPATOCYTE STEATOSIS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND TYPE 2 DIABETES WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE.....	83
O.I. Liakh	
PATHOGENETIC MECHANISMS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMORBIDITY WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.....	87
M.G. Semchyshyn, B.V. Zadorozhna, V.M. Shevaga	
NEUROPHYSIOLOGICAL DIAGNOSIS AND CEREBROPROTECTION IN THE CASE OF BRAIN INJURIES OF MEDIUM SEVERITY IN THE REMOTE PERIOD IN SOLDIERS OF THE JOINT FORCES OPERATION (JFO).....	93

PEDIATRICS

O.V. Zubarenko, V.V. Zaretska	
CORRECTION OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME.....	97
H.K. Kopyyka, T.Yu. Kravchenko, L.I. Koval	
FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 IN CHILDREN OF SOUTHERN UKRAINE (EXPERIENCE OF THE WINTER SEASON 2021-2022).....	102
L.Ya. Lytvynets, U.Ye. Lytvynets-Golutiak, V.Ye. Lytvynets	
OXIDATIVE STRESS AND COMPONENTS OF ANTIOXIDANT DEFENSE IN THE MECHANISMS OF FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN.....	106

FUNDAMENTAL MEDICAL DISCIPLINES

S.G. Gushcha, B.A. Nasibullin, T.V. Polshchakova	
STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF MINERAL WATER WITH A HIGH CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENTS IN EXPERIMENTAL DERMATOSIS.....	111
O.A. Koval, T.V. Khmara	
FETAL TOPOGRAPHY OF CUBITAL REGION NERVES.....	117
T.V. Komar, T.V. Khmara	
ANATOMICAL VARIABILITY OF SUPERFICIAL VEINS OF THE LOWER LIMB IN HUMAN FETUSES.....	122
O.V. Tkhorevskyi	
DEBUNKING THE MYTHS OF ACUTE HYPERKALEMIA TREATMENT.....	127

HYGIENE AND HEALTHCARE MANAGEMENT

A.S. Biduchak	
MEDICAL CONFLICTS IN THE DOCTOR-PATIENT SYSTEM.....	133
V.V. Brych, M.M. Dub	
STRUCTURAL AND HUMAN RESOURCING OF REHABILITATION CARE IN HEALTH CARE FACILITIES OF TRANSCARPATHIAN REGION AS THE BASIS OF REHABILITATION COMPONENT OF THE REGIONAL HEALTH CARE SYSTEM.....	136

O.O. Novokhatskaa, O.P. Vavrynevich, V.G. Bardov	
HYGIENIC ASSESSMENT OF THE POPULATION RISK DUE TO CONSUMPTION OF WATER CONTAMINATED BY PESTICIDES RECOMMENDED FOR THE PROTECTION OF POTATO PLANTS.....	141
T.V. Pluzhnikova, N.O. Lyakhova, O.I. Krasnova	
ANALYSIS OF INDICATORS OF THE PREVALENCE AND INCIDENCE OF TUBERCULOSIS AMONG THE POPULATION OF UKRAINE DURING 2017-2021.....	146

DENTISTRY

M.Yu. Domishche	
MONITORING EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF TES THERAPY AFTER DENTAL INTERVENTIONS.....	152

PHARMACY

M.V. Matyushkina, K.F. Shemonayeva, Ya.V. Rozhkovsky, A.O. Kirilyuk	
THE EFFECT OF (MG, CO) BIS (CITRATE) GERMANATES ON MORPHOLOGICAL CHANGES IN BRAIN TISSUE.....	155
B.M. Sharga, D.B. Pylypov, Ya.S. Hasynets, M.M. Vakerych	
PERMANENT FEULGEN STAINING PREPARATION WITHOUT MOUNTING MEDIUM USE.....	160

FORENSIC MEDICINE

H.A. Biletska	
FEATURES OF A FORENSIC MEDICAL EXPERT STUDY TO ESTABLISH AGE.....	165

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 2 (66)

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Наталія Кузнєцова*

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 20,93. Замов. № 1122/473. 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.