

Міністерство охорони здоров'я України  
Івано-Франківський національний медичний університет



**Засновник та видавець:**  
Івано-Франківський національний  
медичний університет

**Свідоцтво про державну реєстрацію  
друкованого засобу масової інфор-  
мації**  
серія KB № 22689-12589P  
від 24.03.2017 р.

Виходить чотири рази на рік

Рекомендовано Вченою радою  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
МОЗ України  
Протокол № 6 від 30.05.2017 р.

Журнал включений до Переліку  
наукових фахових видань України, в  
яких можуть публікуватися основні  
результати дисертаційних робіт  
(Наказ МОН України № 1714  
від 28.12.2017 року)

**Адреса редакції:**  
Україна, 76018  
м. Івано-Франківськ,  
вул. Галицька 2,  
Івано-Франківський національний  
медичний університет

Телефон: (0342) 53-32-95;  
(0342) 53-79-84.  
Факс: (03422) 2-42-95  
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua  
E-mail: artmedifdmu@gmail.com  
artofmedicine@ifnmu.edu.ua

Розповсюджується в Україні  
та закордоном.

Мова публікації: українська, російська,  
англійська, німецька, французька,  
польська

Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors



This work is licensed under a Creative Commons  
Attribution 4.0 International License

# “Art of Medicine”

Науково-практичний журнал  
№ 2(10) квітень - червень, 2019 року

**Журнал внесений до наукометричних баз:** Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), Directory of open access scholarly resources (ROAD), Directory of Research Journals Indexing (DRJI), Crossref



Шеф-редактор: Рожко М.М.  
Головний редактор: Чурпій І.К.  
Науковий редактор: Вакалюк І.П.  
Відповідальний секретар: Костащук Т.З.

### Редакційна колегія:

Ерстенюк Г.М., Ожоган З.Р., Генік Н.І.,  
Василіук С.М., Крижанівська А.Є., Федоров С.В.

### Редакційна рада:

Александрук О.Д. (Івано-Франківськ), Андрійчук О.Я. (Луцьк),  
Борисенко В.Б. (Харків), Болдіжар П.О. (Ужгород), Вірстюк Н.Г.  
(Івано-Франківськ), Вітовський Р.М. (Київ), Войчишин Л.Г. (Іва-  
но-Франківськ), Голотюк В.В. (Івано-Франківськ), Голод Н.Р.  
(Івано-Франківськ), Литвинець Є.А. (Івано-Франківськ),  
Максим'юк В.В. (Чернівці), Мельник І.В. (Івано-Франківськ),  
Нестерчук Н.Є. (Рівне), Остафійчук С.О. (Івано-Франківськ),  
Саволук С.І. (Київ), Сабодош Р.В. (Івано-Франківськ), Середюк  
Н.М. (Івано-Франківськ), Трутяк Р.І. (Львів), Якубовська І.О.  
(Івано-Франківськ), Хрищанович В.Я. (Мінськ), Edgaras  
Stankevich (Литва), Viliam Donik (Словакія), Tomasz Kulpok-  
Bagiński (Польща), Teresa Mingo (Іспанія), Sandra Jimenez Barrio  
(Іспанія)

Коректор з української

і російської мов: Париліак Д.І.  
Сеньків Р.С.

Коректор з англійської

та іноземних мов: Шпільчак Л.Я.  
Жмендак Н.В.

Комп'ютерний дизайн  
та верстка:

Готюр О.І.  
Деніна Р.В.  
Чурпій І.І.

Художній редактор:

Технічний редактор Янів О.В. (+380968146022)  
та секретар інформаційної служби: Костащук Т.З.

The Ministry of Health Care of Ukraine  
Ivano-Frankivsk National Medical University



# “Art of Medicine”

Scientific and practical journal  
№ 2(10) April - June, 2019

**Founder and publisher:**  
Ivano-Frankivsk National Medical  
University

**Certificate of state registration series**  
KB № 22689-12589P  
of 24.03.2017

Approved for publication by the  
Scientific Council of  
the Ivani-Frankivsk National  
Medical University  
Vinutes № 6 from 30.05.2017

The Journal is on the List of Specialized  
Editions in which the main results of  
theses are allowed to be published (The  
Order of Ministry of Education and Science  
of Ukraine of 28.12.2017, №1714)

**Editorial Office Address:**  
Ivano-Frankivsk National Medical  
University  
Halytska Street, 2  
Ivano-Frankivsk  
76018 Ukraine  
Tel: (0342) 53-32-95;  
(0342) 53-79-84.  
Fax: (03422) 2-42-95  
www.art-of-medicine.ifnmu.edu.ua  
E-mail: artmedifdmu@gmail.com  
artofmedicine@ifnmu.edu.ua

**The journal is displayed in scientometric bases:** Google Scholar, "Scientific Periodicals of Ukraine" the Vernadsky National Library of Ukraine, Academic Resource Index – ResearchBib, Scientific Indexing Services (SIS), International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF), Directory of open access scholarly resources (ROAD), Directory of Research Journals Indexing (DRJI), Crossref

Editorial-Director: M.M. Rozhko  
Managing Editor: I.K. Churpiy  
Science Editor: I.P. Vakaliuk  
Secretary: T.Z. Kostashchuk

**Editorial Board:**

G.M. Ersteniuk, Z.R. Ozhohan, N.I. Henyk,  
S.M. Vasyliuk, A.E. Kryzhanivska, S.V. Fedorov

**Associate Editors:**

O.D. Aleksandruk (Ivano-Frankivsk), O.Ya. Andriichuk (Luts'k),  
V.B. Borisenko (Kharkiv), P.O. Boldizhar (Uzhhorod), N. R. Golod  
(Ivano-Frankivsk), N.G. Virstyuk (Ivano-Frankivsk), R.M. Vitovskii  
(Kyiv), L.I. Voichyshyn (Ivano-Frankivsk), V.V. Holotyuk (Ivano-  
Frankivsk), Ye.A. Lytvynets (Ivano-Frankivsk), V.V. Maksymyuk  
(Chernivtsi), I.V. Melnuk (Ivano-Frankivsk), N. E. Nesterchuk  
(Rivne), S.O. Ostafijchuk (Ivano-Frankivsk), S.I. Savoliuk (Kyiv),  
R.V. Sabadosh (Ivano-Frankivsk), N.M. Seredyuk (Ivano-  
Frankivsk), R.I. Trutiak (Lviv), I.O. Yakubovska (Ivano-Frankivsk),  
V.Ya. Khryshchanovich (Minsk), Edgaras Stankevich (Lithuania),  
Viliam Donik (Slovakia), Tomasz Kulpok-Bagiński (Poland), Teresa  
Mingo (Spain), Sandra Jimenez Barrio (Spain)

Proofreader of foreign languages: L.I. Paryliak  
R.S. Senkiv  
L.Ya. Shpilchak  
N.V. Zhmendak  
Computer Deswing and O.I. Hotiur  
desktop publishing: R.V. Denina  
Art Editor: I.I. Churpii

Technical Editor O.V. Yaniv (+380968146022)  
Information System Secretary: T.Z. Kostashchuk

The work of the Editorial Board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal Editors



This work is licensed under a Creative Commons  
Attribution 4.0 International License

## ЗМІСТ

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:**

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ДЕФІЦИТІ ВІТАМІНУ Д**

Н.І. Барила

**ОСОБЛИВОСТІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ПОСТІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**

І.П. Вакалюк, Х.В. Левандовська

**ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВПЕРШЕ ОТРИМАНИХ ЕКСТРАКТІВ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ**

Ю.В. Верховодова, І.В. Кіреєв, О.М. Кошовий, М.М. Миґа, С.С. Молочна

**ВПЛИВ ЛАКТУЛОЗИ НА СТАН МІКРОБОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ**

Г.В. Григорук

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД ДІТЕЙ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ**

М.І. Дац-Опока, Н.С. Косминіна, Л.Ф. Буря-Ярошевич, О.Р. Трутяк

**ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ПРОЯВАМИ ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЙНОГО СИНДРОМУ**

І.В. Зарівна, В.А. Левченко, І.І. Свистун, Л.В. Левченко, А.І. Овчар

**НУТРИЦІЙНА ПІДТРИМКА ПРИ ОПЕРАЦІЯХ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ**

Л.М. Костюченко, Т.М. Кузьміна, О.А. Дубцова, К.А. Микільська, М.В. Костюченко, А.Е. Личкова

**РОЛЬ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ У КОНТРОЛІ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ФОРМУ ГЕМОФІЛІЇ А БЕЗ ІНГІБІТОРІВ**

В.В. Красівська, О.В. Стасишин, М.М. Семерак, О.М. Тушницький

**КЛІНІЧНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ЗМІН СТІНКИ ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИХ ВЕН У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРІОДУ**

Б.В. Крися

## CONTENTS

**ORIGINAL RESEARCHES:**

**FUNCTIONAL CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH VITAMIN D DEFICIENCY**

6 N.I. Baryla

**PECULIARITIES OF EXERCISE TOLERANCE IN THE POST-INFARCTION PERIOD DEPENDING ON THE PRESENCE OF DECOMPENSATED HEART FAILURE**

14 I.P. Vakaliuk, K.V. Levandovska

**THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF FIRST OBTAINED SALVIA OFFICINALIS EXTRACTS**

20 Y.V. Verkhovodova, I.V. Kireev, O.M. Koshovyi, M.M. Myha, S.E. Molochna

**INFLUENCE OF LACTULOSIS ON THE GUT MICROBIOTA AND LIPID BLOOD SPECTRUM IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME COMBINING WITH OBESITY**

25 G.V. Grygoruk

**EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE OCCURRENCE AMONG CHILDREN IN LVIV REGION**

31 M.I. Dats-Opoka, N. S. Kosmynina, L. F. Bura-Yaroshevych, O. R. Trutiak

**AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HYPERVENTILATION SYNDROM MANIFESTATIONS**

42 I.V. Zarivna, V.A. Levchenko, I.I. Svystun, L.V. Levchenko, A.I. Ovchar

**NUTRITIONAL SUPPORT FOR PANCREATIC SURGERY**

48 L.N. Kostyuchenko, T.N. Kuzmina, E.A. Dubtsova, K.A. Nikolskaya, M.B. Kostyuchenko, A.E. Lychkova

**THROMBOELASTOGRAPHY SIGNIFICANCE IN THE MONITORING OF PROPHYLACTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS**

57 V.V. Krasivska, O.V. Stasyshyn, M.M. Semerak, O.M. Tushnytskyi

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF CHANGES IN VARICOSE VEIN WALL IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE**

64 B.V. Krysa

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕЛЬДОНІО ДИГІДРАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ**

О.Р. Лучко

69

**THE EFFECTIVENESS OF MELDONIUM DIHYDRATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC PYELONEPHRITIS**

O.R. Luchko

**МЕТОДИКА ТЕРАПІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У КЛІНІЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ**

А.Г. Олійник, І.М. Мигович, М.Я. Мартинець

75

**METHOD OF THERAPY OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES IN CLINICAL DENTISTRY**

A.H. Oliinyk, I.M. Mygovych, M.Ya. Martynets

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ХАРАКТЕРУ ДОБОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АТ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ МОЛОДОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ**

Т.П. Онищук

81

**INDICATOR FEATURES OF ARTERIAL PRESSURE DAILY REGULATION IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS WITH STAGE II HYPERTENSION**

T.P. Onyshchuk

**ВИВЧЕННЯ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КАПІЛЯРНОЇ СІТКИ ПІСЛЯ ДВОМІСЯЧНОЇ СУБКУТАННОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОРИСТОГО ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСУ**

А.В. Пантус

88

**STUDY OF THE MORPHOMETRIC FEATURES OF CAPILLARY NETWORK IN THE EARLY STAGES OF POROUS FIBER MATRIX IMPLANTATION**

A.V. Pantus

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2017 РОЦІ**

І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник

93

**EPIDEMIOLOGY OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN THE TRANSCARPATHIAN REGION IN 2017**

I.M. Rogach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyk

**СКЛАД ЛЕЙКОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ: ІМУННІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІМФОЦИТІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ, ЯКІ ХВОРІ НА ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИЙ (НЕЗАЛЕЖНИЙ) ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ДРУГОГО ТИПУ**

Р.О. Сабадішин, О.П. М'ялюк, О.В. Штримайтіс, О.В. Садовник

98

**COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES: IMMUNE SYSTEM OF LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS TYPE 2 PROVIDED WITH INSULIN-DEPENDENT AND NON-INSULIN-DEPENDENT THERAPY**

R.O. Sabadyshyn, O.P. Myalyuk, O.V. Shtrimaitis, O.V. Sadovnik

**РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ІМУНОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Н.О. Стасюк

105

**RESULTS OF COMPLEX IMMUNOTROPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS WITH ACCOMPANYING ISCHEMIC HEART DISEASE, USING MEDICINE OF HERBAL ORIGIN**

N.O. Stasiuk

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF EARLY HEART FAILURE**

Н.В. Тумочко

113

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF EARLY HEART FAILURE**

N.B. Tymochko

**МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ - ЭФФЕКТИВНЫЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ**

Е.В. Яценко

123

**DIRECT CURRENT STIMULATION IS AN EFFECTIVE NON-INVASIVE METHOD OF NEUROSTIMULATION IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ORGANIC BRAIN DISEASE**

K.V. Yatsenko

**МЕДИЧНА ОСВІТА:****ЗНАЧЕННЯ ПРАКТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ В ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ОНКОЛОГІЇ**

В.В. Голотюк

**РОЛЬ ВИРОБНИЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ З ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ ДЛЯ ОПАНУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ СТУДЕНТАМИ П'ЯТОГО КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**

Т.В. Мергель, У.В. Юсипчук, Н.В. Савчук, О.Р. Сарапук, В.Ю. Юсипчук, І.В.Сарапук

**ОРГАНІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ ЯК СКЛАДОВА ПРОФЕСІЙНОЇ ПІД-ГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ**

В.А. Сологуб

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ****ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В МЕДИЦИНІ**

О.І. Готюр, І.К.Чурпій, Т.І. Гальків

**ЗНАЧЕННЯ ХРОНОРИТМІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

С.Б. Семененко, І.Р. Тимофійчук, Л.Д. Борейко, О.І. Юрків, К.В.Слободян

**КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ****НАБРЯК ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА РЕАКТИВНИЙ ПСИХОЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОРОНАРНОЇ АНГІОГРАФІЇ І СТЕНТУВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

М.І. Уляновська

**ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ****MEDICAL EDUCATION:****IMPORTANCE OF THE PRACTICAL COMPONENT IN THE EDUCATIONAL ACTIVITY ORGANIZATION OF STUDENTS IN THE ONCOLOGY DEPARTMENT**

128 V.V. Holotiuk

**THE ROLE OF PRACTICING IN INTERNAL MEDICINE FOR PROFESSIONAL SKILLS OBTAINING BY FIFTH COURSE MEDICAL STUDENTS**

132 T.V. Mergel, U.V. Yusypchuk, N.V. Savchuk, O.R. Sarapuk, V.Y. Yusypchuk, I.V. Sarapuk

**STUDENT INDEPENDENT WORK ORGANIZATION AS A COMPONENT OF PROFESSIONAL TRAINING OF FUTURE PHARMACISTS**

136 V.A. Solohub

**LITERATURE REVIEW****BOTULOTOXINS APPLICATION IN MEDICINE**

140 O.I. Hotiur, I.K. Churpiy, T.I. Halkiv

**CHRONORHYTHMS SIGNIFICANCE IN REGULATION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF HUMAN ORGANISM: LITERATURE REVIEW**

144 S.B. Semenenko, I.R. Timofiychuk, L.D. Borejko, O.I. Yurkiv, K.V. Slobodian

**CLINICAL CASES****CEREBRAL EDEMA AND REACTIVE PSYCHOSIS AFTER THE CORONARY ANGIOGRAPHY AND STENTING: CLINICAL CASE**

148 M.I. Ulianova

152 REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ:**DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.6.  
УДК 612.111+616-072.5**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПРИ ДЕФІЦИТІ ВІТАМІНУ Д**

Н.І. Барила

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-7744-2427,  
e-mail: nadiya27@i.ua*

**Резюме.** Мета роботи – вивчити функціональний стан хворих на ХСН при дефіциті вітаміну Д після виконання 6ХКТ.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 75 (46 чоловіків і 24 жінок) хворих на ХСН ІА ст., у яких виявлений дефіцит вітаміну Д (середній вік – 58,6±6,64 років). Проводили тестування за допомогою 6ХКТ, розраховували ІМТ, оцінювали показники ЗД за допомогою спірографії, для оцінки якості життя використовували анкету SF-36.

Результати. У всіх обстежених пацієнтів виявляється зменшення ФВ ЛШ до 40-49%. Їх скарги зводяться до відчуття серцебиття, вздуття, постійної задухи, тахі- та ортопное, нічного кашлю, набряку кісточок на гомілці, втрати апетиту, депресії. При фізикальному обстеженні виявлялися тахікардія на фоні порушення серцевого ритму, зміщення серцевого поштовху вліво на 2 см, жорстке і свистяче дихання, незначна кількість хрипів. Результат 6ХКТ склав в середньому 250,5 ± 158,96 м. З усіх параметрів 6ХКТ найбільш сильну кореляцію з показниками функції легенів і ЯЖ мала пройдена дистанція (м). Не вдалося виявити переваги належних величин і роботи 6ХКТ перед їх абсолютним значенням.

**Висновки.** У хворих з ХСН при дефіциті віт.Д результати двоетапного виконання 6ХКТ вказують на низьку толерантність до ФН і мають високий ступінь кореляції із зниженням показників функції ЗД, що можна використовувати для оцінки ефективності лікувальних і реабілітаційних заходів. Основними факторами, що впливають на результат 6ХКТ, були порушення функції ЗД, вік, наявність задухи. Іншими факторами, що сприяють низькому рівню толерантності до ФН, можуть бути наявність надлишкової ваги тіла, низький рівень ЯЖ. Вплив статі на результат 6ХКТ не встановлено.

**Ключові слова:** серцева недостатність, вітамін Д, фізичне навантаження, дихання.

**Вступ та обґрунтування дослідження.** Згідно з останнім визначенням нормативних документів із діагностики хронічних захворювань серцево-судинної системи – хронічна серцева недостатність (ХСН) є поширеним захворюванням, що характеризується стійкими кардіологічними симптомами та обмеженням функціональних можливостей через патологічні зміни міокарду та/чи кровоносних судин...» [2].

На високу актуальність проблеми ХСН вже не перший рік звертає увагу Всесвітня організація охорони здоров'я [3, 8]. Систематичний аналіз наукових публікацій за період 2009-2018 рр. показав, що у світі серед осіб віком старших 30 років поширення ХСН зросло від 10,7 до 11,7% (або з 227,3 млн до 297,1 млн хворих). Серед міського населення поширення ХСН зросло з 11,2 до 14,6%, а серед сільських жителів із 8,7 до 9,6% випадків. Серед чоловіків ХСН зустрічали майже вдвічі частіше, ніж серед жінок – 14,6 та 7,7% відповідно [1].

За даними Національного інституту кардіології АМН України, у 2017 році спостерігалось зростання захворюваності серцево-судинними захво-

рюваннями порівняно з минулим роком на 7,2%, тобто збільшення з 16,3 до 17,4 тис. чол. на 100000 населення у віці від 18 до 80 років [3]. Причому, це захворювання переважно охоплює працездатне населення середнього віку і вимагає тривалого, а в більшості випадків довічного лікування, що веде до значних економічних втрат [6]. Різноманітні супутні симптоми та загострення ХСН значною мірою пришвидшують її прогресування, знижують толерантність до фізичного навантаження (ТФН), погіршують прогноз та якість життя (ЯЖ) [1, 4].

У цей час при виборі адекватних фізичних навантажень пацієнтам з ХСН пропонують відносно простий функціональний тест – 6-ти хвилинний кроковий тест (6-ХКТ) [10, 11]. Однак, у науковій літературі практично відсутні дані про функціональні можливості хворих на ХСН при дефіциті вітаміну Д (ДВД) після виконання 6-ХКТ [5, 15]. При цьому важливого значення набуває інформація про його кореляційні взаємозв'язки з показниками спірометрії та ЯЖ, а також виявлення факторів, що сприяють зниженню ТФН на фоні ДВД [7].

**Мета роботи.** Вивчити функціональний стан хворих на хронічну серцеву недостатність при дефіциті вітаміну Д після виконання 6-ти хвилинного крокового тесту.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведено на базі функціонального відділення Івано-Франківського кардіологічного центру. Дослідження проводилося в міру поступлення пацієнтів. Обстежено 75 хворих на ХСН ІА ступеня важкості. Чоловіків було 46 (61,3%), жінок – 24 (32,7%), середній вік становить 58,6±6,64 років. Усі хворі були обстежені на початку та в кінці дослідження і знаходилися під наглядом лікаря-кардіолога. Ступінь важкості ХСН визначалася згідно з нормативними документами МОЗ України [6].

Усім хворим проведено стандартне клінічне, лабораторне і функціональне обстеження [8]. Середній рівень вітаміну Д в плазмі крові пацієнтів складав у середньому 17,2±0,04 нг/мл, що відповідає його дефіциту [7]. За рівнем ДВД всі пацієнти були розділені на групу А з високим рівнем ДВД до 10,9 нг/мл, групу Б з середнім рівнем ДВД 23,7 нг/мл.

Оцінку фізичних можливостей проводили методом непрямой оцінки фізичної працездатності (ФП) за допомогою 6-ХКТ, який виконувався відповідно до рекомендацій Американського товариства кардіологів [12]. Тестування проводилося за 30 хвилин до або через 2 години після прийому їжі. Пацієнти були одягнені в спортивну форму. Тест передбачав вимірювання дистанції, яку хворий пройшов за 6 хвилин у помірному темпі. Отримана відстань співставлялася з належною величиною, яка обчислювалася за формулами: 6-ХКТ (чоловіки) =  $(7,57 \times \text{зріст, см}) - (5,02 \times \text{вік}) - (1,76 \times \text{вага, кг}) - 309$ ; 6-ХКТ (жінки) =  $(2,11 \times \text{зріст, см}) - (5,78 \times \text{вік}) - (2,29 \times \text{вага, кг}) + 667$  [2, 7]. Стан пацієнтів, здатних за 6 хв подолати від 426 до 550 м, відповідає легкому ступеню ХСН (I функціональний клас); від 300 до 425 м – помірний ступінь ХСН (II функціональний клас); від 150 до 300 м – середній ступінь ХСН (III функціональний клас); менше 150 м – тяжка ХСН (IV функціональний клас). Пройдена дистанція менше 300 м відповідає несприятливому прогнозу [4, 9].

Підсумковий результат тесту виражали у відсотках від належної величини (НВ). Різницю відстаней вважали статистично вірогідною, якщо вона між дослідженнями була > 54 м [14]. Перед початком 6-ХКТ пацієнта інструктували про те, що швидкість його ходьби повинна бути максимальною для того, щоб за 6 хв пройти найбільшу відстань. Якщо через погіршення самопочуття (за шкалою Борга [13]) пацієнт не міг продовжувати виконання тесту, тоді йому давали можливість відпочити, але час при цьому не зупиняли.

Результат 6-ХКТ вимірювався в абсолютних значеннях, належних величинах [4] і як величина роботи, виконаної при тестуванні, що визначали у вигляді добутку пройденної дистанції (м) на вагу тіла (кг). Для кожного пацієнта розраховувався комплексний індекс BODE, який враховує індекс маси тіла, функції легенів, задухи і ТФН за 10-ти бальною шкалою [11].

Для визначення факторів, що впливають на результат 6-ХКТ, всі хворі були розділені на 2 групи: група А – з результатом <300 м; група Б – з результатом > 300 м (вище і нижче верхнього порогу чутливості тесту, тобто рівня функціонального стану, вище якого поліпшення результату при лікуванні не більше так званого ceiling effect – порогового ефекту) [14].

Усім пацієнтам була проведена спірометрія. У роботі використовували належні величини Американського товариства кардіологів [10]. Пацієнти, які постійно вживали β-адреноблокатори, зберігали звичний план прийому препаратів.

В якості об'єктивних функціональних показників оцінювали: форсовану життєву ємність легенів (ФЖЕЛ); об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>); пікову швидкість видиху (ПСВ); життєву ємність легенів (ЖЄЛ); функціональну залишкову ємність легенів (ФЗЄЛ); залишковий об'єм легенів (ЗОЛ); ємність вдиху (Євд) [12]. Зниженими вважалися показники нижче допустимого діапазону норм відповідно до міжнародних стандартів. Зміни функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали як обструктивні при співвідношенні показників ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ <70%; рестриктивні – при ЖЄЛ <80% від належних величин.

Для оцінки ЯЖ використовували анкети SF-36, яка складається з 8 компонентів: фізична активність (ФА); роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ); загальне сприйняття здоров'я (ОЗ); життєздатність (ЖЗ); соціальна активність (СА); роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (РЕ); психічне здоров'я (ПЗ). Оцінка проводиться за 100 бальною шкалою: чим вищий бал, тим вища ЯЖ [9].

Статистичний аналіз результатів за окремими вибірками даних здійснювали з визначенням середнього арифметичного (М) і його помилки (m). Тип розподілу параметрів у варіаційному ряді встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Значимість відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних методів для залежних і незалежних вибірок (Т-критерій Вілкоксона, U-критерій Манна-Уїтні). Критерієм вірогідності оцінок служив рівень значимості з вказівкою вірогідності помилок оцінки (р). Оцінка різниці середніх вважалася значимою при p<0,05. При виконанні обчислень використана програма Excel XP та STATISTICA 6.0 (фірма StatSoft, США).

**Результати дослідження.** У хворих на ХСН з ДВД основною лабораторною ознакою була зменшена фракція викиду лівого шлуночка до 40,0-49,0%. Клінічними ознаками патології були скарги на відчуття серцебиття, вздуття, постійну задуху, тахі- та ортопноє, нічний кашель, набряк кісточок на гомілці, втрату апетиту, депресію. При фізикальному обстеженні виявлялися тахікардія на фоні порушення ритму ЧСС, зміщення серцевого поштовху вліво на 2 і більше см, жорстке і свистяче дихання, незначна кількість хрипів.

Гістограма результатів 6-ХКТ представлена на рис. 1. Встановлено, що у 60,0% пацієнтів результат 6-ХКТ склав в середньому 250,5 ± 158,96 м, що

відповідає III функціональному класу ХСН. У 13,3% пацієнтів результат виявився на рівні IV функціонального класу. У 20,0% цей результат відповідав II-ому функціональному класу і тільки в 6,7% результат

тестування виявився на рівні I функціонального класу. Дані про функціональний стан зовнішнього дихання за результатами спірометрії подані у табл. 1.

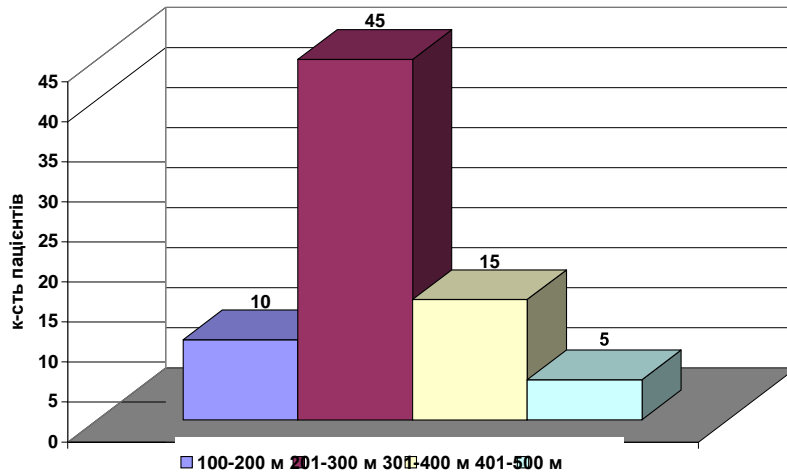


Рис. 1. Гістограма розподілу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну Д за результатами виконання 6-ти хвилинного крокового тесту.

Таблиця 1

Фактори, які впливають на результат виконання 6-ти хвилинного крокового тесту (M±m, n=150)

Параметр	Всі пацієнти	Група А	Група В
ФЖЄЛ, % належн.	85,3±23,8	73,7±25,5	88,7±22,4
ОФВ <sub>1</sub> , % належн.	70,4±25,4	55,0±22,5	74,0±24,5
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	67,6±15,4	60,4±16,6	69,7±14,5
ПШВ, % належн.	67,8±31,5	49,1±23,7	73,4±31,5
ЖЄЛ, % належн.	88,5±22,0	80,2±26,3	91,0±20,1
ЖЄЛ функц., % належн	104,6±31,2	98,8±37,7	106,4±29,1
ЗОЛ, % належн.	100,2±35,0	95,4±39,6	101,7±33,8
ЗОЛ/ЖЄЛ	39,9±10,7	46,4±10,4	37,9±10,1
Євд., %належн.	74,2±25,8	64,5±22,3	77,2±26,3
Зниження ОФВ <sub>1</sub> < 80 %	58,6	87,5	50
6-ХКТ, м	250,5±158,96	210,1±65,0	263,9±70,8
BODE, балів	1,6±1,7	2,8±1,7	1,2±1,4

**Примітка:** ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легенів; ОФВ<sub>1</sub> – об’єм форсованого видиху за 1-шу секунду; ПШВ – пікова швидкість видиху; ЖЄЛ – життєва ємність легенів; ЖЄЛфункц. – функціональна життєва ємність легенів; ЗОЛ – залишковий об’єм легенів; Євд. – ємність вдиху; BODE – індекс оцінки ваги тіла, функції легенів, задухи і толерантності до фізичного навантаження (ТФН) за 10-ти бальною шкалою.

Спірометричне дослідження виявило порушення вентиляційної функції легень різного ступеня важкості. Зниження ФЗД (ОФВ<sub>1</sub> <80% належн.) спостерігалось у 58,6% пацієнтів. Показники анкети SF-36 склали: ФА – 67,8 ± 23,8%; РФ – 56,1 ± 41,7%; Біль – 67,6 ± 26,4; ОЗ – 51,1 ± 21,2%; ЖС – 60,9 ± 19,8%; СА – 77,9 ± 21,0%; РЕ – 64,9 ± 38,1%; ПЗ – 65,2 ± 16,6%.

Пацієнти групи А (з результатом <300 м) мали значно гірші показники спірометрії (див. табл. 1). У пацієнтів групи А був значно гіршим індекс BODE, вони мали низьку ЯЖ, більш виражену задуху. Крім того, у хворих цієї групи значно частіше виявляли обструктивні порушення (75,0% і 35,2% відповідно; p <0,05) і зниження ФЗД нижче норми

(87,5% і 50,0% відповідно; p <0,05), в той же час частота рестриктивних порушень вірогідно не розрізнялася (43,8% і 27,8% відповідно; p > 0,05). Зниження функції зовнішнього дихання (ОФВ<sub>1</sub> <80,0% належн.) було одним із найбільш важливих прогностичних факторів низького результату 6-ХКТ. Так, зниження ОФВ<sub>1</sub> <80,0% належн. збільшувало шанси (відношення шансів – ВШ) зниження ТФН (6-ХКТ <300 м) порівняно з нормальним показником ОФВ<sub>1</sub> у 6,9 раз; зниження ОФВ<sub>1</sub> <70,0% збільшувало ВШ у 7,5 раз, а зниження ОФВ<sub>1</sub> <50,0% збільшувало ВШ до 10,4 (для всіх порівнянь p <0,05).

З усіх параметрів 6-ХКТ найбільш сильну кореляцію з показниками функції легенів і ЯЖ мала дистанція, пройдена в 6-ХКТ (в метрах). Не вдалося

виявити переваги належних величин і показників роботи при виконанні 6-ХКТ перед їх абсолютним значенням. Найбільш сильну кореляцію результат 6-ХКТ мав з показниками ЯЖ, що характеризують

фізичну активність і задуху. Взаємозв'язок результатів 6-ХКТ від ОФВ1 і ЯЖ показано на рис. 2 і 3.

Коефіцієнти кореляції показника 6-ХКТ представлені в табл. 2 і 3.

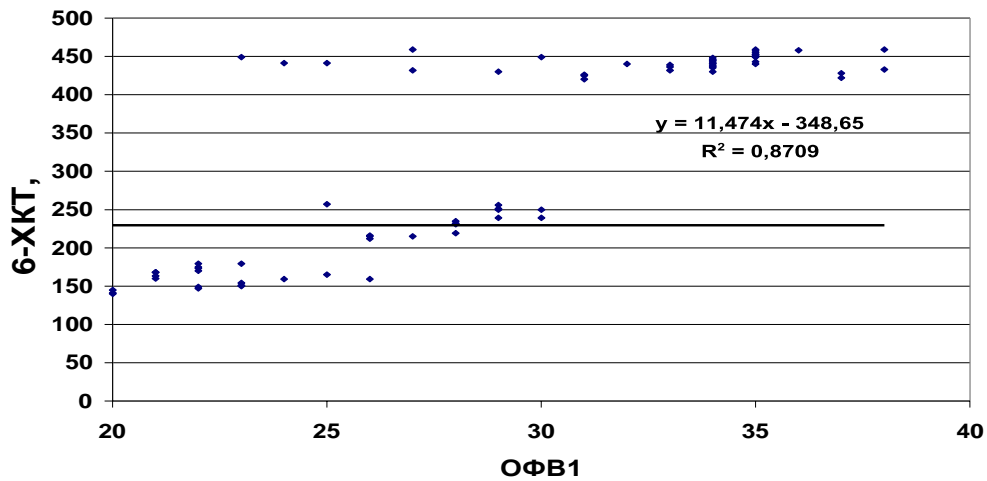


Рис. 2. Залежність результатів виконання 6-ти хвилинного крокового тесту від об'єму форсованого видиху на 1-й секунді – ОФВ1.

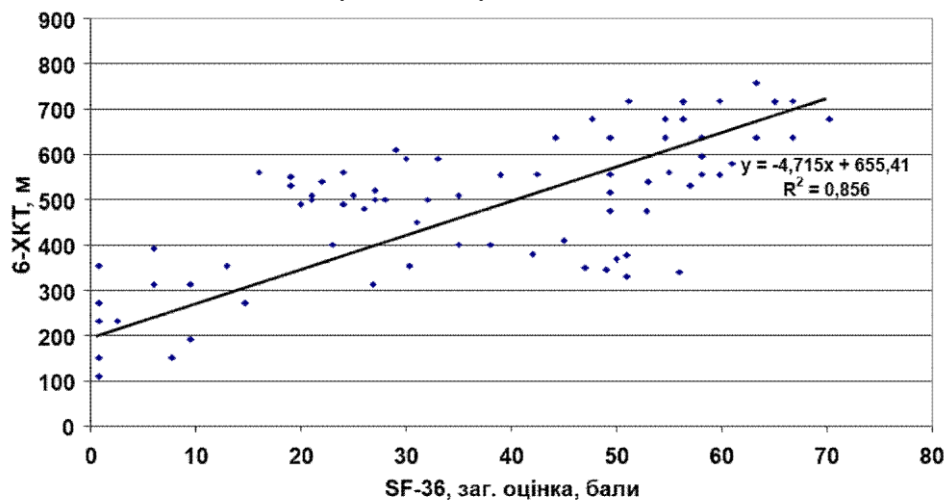


Рис. 3. Залежність результатів виконання 6-ти хвилинного крокового тесту від показників якості життя за даними анкети SF-36.

Таблиця 2

Кореляція між даними виконання 6-ти хвилинного крокового тесту і функціональних показників пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну Д

Показник	6-ХКТ, м	6-ХКТ, %	Робота 6-ХКТ, кг × м
ФЖЄЛ, % належн.	0,45**	0,44**	0,46**
ОФВ1, % належн.	0,48**	0,42**	0,44**
ОФВ1 / ФЖЄЛ	0,25*	0,13	0,14
ЖЄЛ функц., % належн.	0,40**	0,3*	0,36
ЗОЛ, % належн.	0,26*	0,1	0,13
ООЛ / ОЕЛ	-0,51**	-0,14	-0,62
Євд., % належн.	0,34**	0,42**	0,47**
Євд. / ЖЄЛ	0,28*	0,13	0,51**

Примітка: 1. Тут і в табл. 3: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; 2. Умовні скорочення див. в табл. 1.

Таблиця 3

Кореляція між даними виконання 6-ти хвилинного крокового тесту, функціональних показників та якості життя пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну Д

Показник	6-ХКТ, м	6-ХКТ, %	Робота 6-ХКТ, кг × м
SF-36, %			
ФА	0,68**	0,48**	0,53**
РФ	0,63**	0,28*	0,51**
Біль	0,29*	0,12	0,06
ОЗ	0,56**	0,38**	0,45**
ЖС	0,58**	0,33**	0,47**
СА	0,35**	0,26*	0,21
РЕ	0,31**	0,1	0,27*
ПЗ	0,44**	0,24	0,41**

Для визначення повторюваності 6-ХКТ 20 пацієнтів були обстежені двічі (з перервою у 2 год). Результати 6-ХКТ при першій і другій спробах були  $258,2 \pm 107,63$  і  $216,3 \pm 45,75$  м відповідно (різниця складає  $41,9 \pm 8,33$  м;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт кореляції склав  $0,921$  ( $p < 0,05$ ). У 16 пацієнтів при 2-й спробі результат був гірший в середньому на  $84,2 \pm 5,64$  м, або на  $27,3\%$ . У 4 випадках при 2-й спробі результат був кращий в середньому на  $25,6$  м, або на  $8,1\%$ .

Показники 6-ХКТ у чоловіків і жінок вірогідно не відрізнялися і склали  $284,7 \pm 124,11$  і  $275,3 \pm 83,45$  м відповідно ( $p > 0,05$ ). Показники 6-ХКТ у пацієнтів з ХСН і наявністю інфаркту міокарду в анамнезі статистично відрізнялися і склали  $250,2 \pm 105,31$  і  $207,1 \pm 70,53$  м відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається абсолютна різниця, яка становить  $89$  м і досягала вірогідної відмінності ( $p < 0,05$ ). Аналіз показників 6-ХКТ у пацієнтів із високим ступенем ДВД виявив статистично вірогідну ( $p < 0,05$ ) різницю, у яких встановлений середній рівень ДВД – відповідно  $208,5 \pm 20,43$  і  $261,7 \pm 22,35$  м. Показник 6-ХКТ у пацієнтів із загостренням ХСН на фоні ДВД склав  $202,5 \pm 119,41$  м і статистично відрізнявся від результату пацієнтів без рецидиву ( $251,7 \pm 102,35$  м;  $p < 0,05$ ).

#### Обговорення результатів дослідження.

Незважаючи на зростаючі лікувально-реабілітаційні можливості сучасних медичних засобів та способів лікування, проблема відновлювального лікування хворих на ХСН з ДВД не втрачає своєї актуальності, тому виникає потреба пошуку нових методів покращення їх функціонального стану [6]. Значні зміни, що відбулися за останні роки в тактиці лікування хворих на ХСН, вимагають одержання об'єктивної інформації про їх функціональний стан та толерантність до фізичного навантаження різної інтенсивності [4]. Така інформація особливо важлива у ранні терміни хвороби, оскільки відіграє важливу роль в індивідуалізації лікування в умовах стаціонару, а також на етапах санаторно-поліклінічного лікування [1, 8].

Виконання тредміл-тестування чи велоергометрії при ХСН пов'язане зі труднощами, зумовленими важким станом таких хворих [3]. Крім того, при проведенні цих навантажувальних проб необхідною умовою є наявність спеціально навченого медичного персоналу, який володіє основами реанімаційних заходів. Тому, в цей час при виборі адекватних

фізичних навантажень пацієнтам з ХСН роблять відносно простий функціональний тест з 6-хвилинною ходьбою [4, 11].

Виявлені нами вірогідно нижчі показники 6-ХКТ у пацієнтів із високим рівнем ДВД, ймовірно, пов'язані з тим, що такі пацієнти мали більш низький рівень споживання свіжих фруктів і овочів, менше можливостей для лікування та були менш відповідальні при виконанні лікарських призначень, на що вказали при анкетуванні ЯЖ.

ХСН, як правило, спостерігається при значному поразенні міокарду, відповідно, чим більш активний цей процес, тим більша вираженість постінфарктних змін і порушень вентиляційної функції легенів, що може призводити до зниження ТФН [2]. Саме тому ми спостерігали зниження показників 6-ХКТ у пацієнтів з ДВД, які мали в анамнезі інфаркт міокарду.

Абсолютна різниця в  $127$  м виявлена у 6 пацієнтів з ХСН. Це також показує, що люди з більш високим ступенем ДВД мали гіршу ТФН. Порушення ФЗД призводять до більш виражених проявів ХСН, тому існує можливість негативного впливу таких порушень на ТФН [10, 11].

Вірогідна кореляція 6-ХКТ з показниками спірометрії свідчить про взаємозв'язок між ступенем порушення функції дихання і ТФН. Сильна кореляція 6-ХКТ з показниками ЯЖ показує можливість поліпшення самопочуття при збільшенні ТФН, що може використовуватись для оцінки ефективності терапевтичних схем після проведення курсу реабілітаційних заходів.

ТФН може бути більш точним предиктором летальності у хворих з хронічними захворюваннями серця, ніж показники ФЗД [12]. Тому для визначення прогнозу важливо визначити і врахувати фактори, що сприяють поганому результату виконання 6-ХКТ.

Нами не виявлено статистично вірогідної різниці між показниками виконання 6-ХКТ і типом харчування, однак ДВД є одним з важливих факторів ризику розвитку ускладнень не тільки з боку ССС, але й легенів [5, 7]. З іншого боку, до  $25,0\%$  хворих на ХСН ніколи не мали надлишкової маси тіла, і одним з факторів, який може сприяти розвитку порушень ФЗД, є застій крові у системі легеневого кровообігу [11]. Так, в дослідженнях О.В. Федорюка і співавт. [9], Морголь і співавт., [5] та В. Degano et al., [10] було показано, що порушення ФЗД, гіподинамія і

ДВД є значно важливішими факторами розвитку ХСН, ніж надлишок маси тіла чи шкідливі звички (наприклад, паління тютюну).

Лікувальна фізкультура показана значній частині контингенту хворих на ХСН і є важливою частиною санаторно-курортного лікування [1, 6]. Щоб оцінити ефективність лікування хворого, необхідно визначити ступінь змін загального самопочуття і даних об'єктивного обстеження, які настали за період санаторного лікування. Для цього доцільно використовувати 6-ХКТ [4].

Також для оцінки ефективності лікування можна використовувати такі критерії, як покращення показників ФЗД, припинення задухи, ліквідація клінічних проявів застою в системі великого кола кровообігу, нормалізація гемограми, зменшення кашлю, мокротиння, хрипів [11, 12]. Зрозуміло, що дані критерії дуже важко застосувати до осіб, з важкою формою ХСН на фоні ДВД, оскільки у таких пацієнтів не повинно бути інших ознак порушення ФЗД. У зв'язку з цим великого значення набувають методи оцінки ТФН для хворих з ХСН при ДВД.

У науковій літературі дуже мало робіт, присвячених визначенню ефективності лікувальної фізкультури у терапії ХСН при ДВД [15]. 6-ХКТ є одним із перспективних методів оцінки ефективності лікувальної фізкультури та санаторно-курортного лікування у таких пацієнтів [3, 7].

#### Висновки:

1. Результати, отримані при виконанні 6-ти хвилинного крокового тесту, мають значний ступінь кореляційного взаємозв'язку з показниками якості життя і з показниками функції зовнішнього дихання у хворих з хронічною серцевою недостатністю на фоні дефіциту вітаміну D.
2. Результати, отримані при виконанні 6-ти хвилинного крокового тесту, є важливим показником толерантності до фізичного навантаження, який можна використовувати для оцінки ефективності лікувальних і реабілітаційних заходів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю при дефіциті вітаміну D. Для отримання вірогідного результату доцільно виконати мінімум 2 спроби, особливо в ситуаціях, пов'язаних із оцінкою ефективності терапії.
3. Основними факторами, що впливають на результат 6-ти хвилинного крокового тесту, були порушення функції зовнішнього дихання, вік, наявність задухи. Іншими факторами, що сприяють низькому рівню толерантності до фізичного навантаження, можуть бути інфаркт міокарду в анамнезі і низький рівень якості життя.

#### References:

1. Aronov DM. Programmy fizicheskikh trenirovok s cel'ju profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhenij u prakticheski zdorovyh ljudej, imejushhих razlichnye factory riska IBS. Metodicheskie rekomendacii. [Physical training programs for the prevention of cardiovascular complications in healthy people with various risk factors for coronary artery disease]. *Profilakticheskaja medicina* 2014; 17(3):62-67.

2. Belenkov JuN, Mareev VJu. Principy racional'nogo lechenija serdechnoj nedostatochnosti [Principles of rational treatment of heart failure]. M.: Izd. "Media Medika", 2015. P.266.

3. Voronkov LG. Serceva nedostatnist' ta komorbidni stani. Rekomendacii Asociacii kardiologiv Ukraïni z diagnostiki ta likuvannja hronichnoï sercevoi nedostatnosti [Heart failure and comorbid conditions. Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure]. *Ukraïns'kij naukovo-praktichnij zhurnal dlja likariv z problem sercevoi nedostatnisty*. 2017; 1:1-64.

4. Lizogub VG, Savchenko OV, Zapeka JuS, Bajcer MS. Zastosuvannja 6-hvilinnogo testu z hod'boju v kardiologii [Applying a 6-minute walk test with cardiology]. *Pervyj nezavisimyj nauchnyj vestnik*. 2015; 4:12-16.

5. Morgol AS, Jankovskaja LV. Asociacija urovnja vitamina D v organizme s morfofunkcional'nym sostojaniem miokarda u lic s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju [Association of vitamin D levels in the body with the morphofunctional state of the myocardium in patients with chronic heart failure]. *Arterial'naja gipertenzija*. 2016; 22(2):169-176.

6. Nakaz Ministerstva ohorony zdorovja Ukraïni «Pro zatverdzhennja klinichnih protokoliv nadannja medichnoï dopomogi za special'nistju. "Kardiologija" [Order of the Ministry of Health of Ukraine "On approval of clinical protocols for the provision of medical care in the specialty "Cardiology"». 17.08.2017. 487.

7. Povoroznjuk VV, Snezhickij VA, Jankovskaja LV, Majljan JeA, Reznichenko NA, Majljan DE. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolovanij [The value of vitamin D in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Zhurnal GrGMU*. 2015; 50(2):6-14.

8. Rekomendacii evropejskogo obshhestva kardiologov po diagnostike i lecheniju ostroj i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2012; 102(4):1-68.

9. Fedorjuk OV, Popel SL. Programa korekcii psiho-fiziologichnogo stanu vikladachiv 50-65 rokiv zasobami fizichnoï rekreacii: Metodichni rekomendacii [Program of correction of psycho-physiological state of teachers 50-65 years by means of physical recreation]. *Ivano-Frankivs'k: Vidavec' Kushnir G.M.*, 2016. P.66.

10. Degano B, Sitbon O, Savale L. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest*. 2010; 137(6):1297-1303.

11. Mathai SC, Benza RL, Foreman AJ, Hassoun PM. Prognostic value of percent predicted 6 minute walk test distance in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients: an analysis of the REVEAL registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:4849.

12. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL. American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2014; 126(1):78-91.

13. Molander CJ, Olsson AS, Borg E. Regulating force in putting by using the Borg CR100 scale®. *Frontiers in physiology*. 2013; 82(2):1-9. doi:10.3389/fpsyg.2013.00082.
14. NICE public health guidance «Walking and cycling: local measures to promote walking and cycling as forms of travel or recreation. 2012, guidance.nice.org.uk/ph41/
15. Yankouskaya LV, Maylyan EA, Reznichenko NA, Maylyan D. E. Role of vitamin D in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of Grodno State Medical University*. 2015; 50(2):6-14.

УДК 612.111+616-072.5

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА Д

Н.И. Барила

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 2 и медсестринства,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-7744-2427,  
e-mail: nadiya27@i.ua*

**Резюме.** Цель работы – изучить функциональное состояние больных ХСН при дефиците вит.Д после выполнения 6МШТ теста.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 75 (46 мужчин и 24 женщины) больных ХСН II A ст., у которых обнаружен дефицит вит.Д (средний возраст – 58,6 ± 6,64 лет). Проводили тестирование с помощью 6МШТ, рассчитывали ИМТ, оценивали показатели ВД с помощью спирографии, для оценки КЖ использовали анкету SF-36.

**Результаты.** Во всех обследованных пациентов обнаруживается уменьшение ФВ ЛЖ до 40-49%. Основные жалобы на сердцебиение, постоянную одышку, тахипноэ и ортопноэ, ночной кашель, отек голени, депрессию. При физикальном обследовании выявлялись тахикардия на фоне нарушения ритма сердечных сокращений, смещение сердечного толчка влево на 2 см, жесткое и свистящее дыхание, незначительное количество хрипов. Результат 6МШТ составил в среднем 250,5 ± 158,96 м. Из всех параметров 6МШТ наиболее сильную корреляцию с показателями функции легких и КЖ имела пройденная дистанция (м). Не удалось обнаружить преимущества должных величин и работы 6МШТ перед их абсолютным значением.

**Выводы.** У больных с ХСН при дефиците вит. Д результаты 2-х этапного выполнения 6МШТ указывают на низкую толерантность к ФН и имеют высокую степень корреляции со снижением показателей функции ВД, что можно использовать для оценки эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий. Основными факторами, влияющими на результат 6МШТ, были нарушения функции ВД, возраст, наличие удушья. Другими факторами, способствующими низкому уровню толерантности к

ФН, могут быть наличие избыточного веса тела, низкий уровень КЖ. Влияние пола на результат 6МШТ не установлено.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, витамин Д, физическая нагрузка, дыхание.

UDC 612.111+616-072.5

### FUNCTIONAL CONDITION OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH VITAMIN D DEFICIENCY

N.I. Baryla

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Internal Medicine №2 and Nursing,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-7744-2427,  
e-mail: nadiya27@i.ua*

**Abstract.** The purpose of the work is to study the functional state of patients with chronic heart failure with vitamin D deficiency after performing a 6-minute step test.

**Materials and methods research.** A total of 75 (46 men and 24 women) patients with chronic heart failure II A severity were diagnosed with vitamin D deficiency (mean age 58.6 ± 6.64 years). Testing has been performed using a six-minute walking test, body mass index was calculated, external respiration rates were evaluated using spirometry, and an SF-36 questionnaire has been used to assess the quality of life. The average level of vitamin D in the blood plasma of patients was 17.2 ± 0.04 ng/ml, which corresponds to its deficiency. By the level of vitamin D deficiency, all patients were divided into Group A with a high level of vitamin D deficiency up to 10.9 ng/ml, group B with an average level of vitamin D deficiency 23.7 ng/ml.

**Results.** In all examined patients, a decrease in the left ventricular ejection fraction to 40-49% has been detected. The main complaints are palpitations, flatulence, persistent dyspnea, tachypnea and orthopnea, night cough, swelling of the legs, loss of appetite, depression. During physical examination, tachycardia was detected on the background of heart rhythm disturbances, a shift of the heart push to the left by 2 cm or more, hard and wheezing, a small amount of wheezing. The result of the six-minute walking test was on average 250.5 ± 158.96 m. Of all the parameters of the 6-minute walk test, the travelled distance had the strongest correlation with indicators of lung function and quality of life. It was not possible to discover the advantages of the proper quantities and the work of the six-minute walking test over their absolute value. The significantly lower a 6-minute walk test results found in patients with high vitamin D deficiency were probably due to the fact that such patients had lower consumption of fresh fruits and vegetables, fewer treatment options and were less responsible for performing medical appointments, as indicated in the quality of life questionnaire. The absolute difference of 127 m has been found in 6 patients with chronic heart failure. It also shows that people with a higher degree of

vitamin D deficiency have less tolerance to physical activity. Dysfunctions of external respiration lead to more pronounced manifestations of chronic cardiac failure, so it is possible to negatively influence such disturbances to exercise tolerance. Probable correlation of a 6-minute walk test with spirometry indicates the relationship between the degree of respiratory failure and exercise tolerance. A strong 6-minute walk test with quality of life indicators shows the ability to improve the well-being with increased exercise tolerance, which can be used to evaluate the effectiveness of therapeutic regimens after a course of rehabilitation.

**Conclusions.** In patients with chronic heart failure with vitamin D deficiency, the results of a 2-step

performance of six-minute walking test indicate a low exercise tolerance and have a high degree of correlation with a decrease in respiratory function, which can be used to evaluate the effectiveness of therapeutic and rehabilitation measures. The main factors affecting the result of the six-minute walking test were dysfunctions of external respiration, age, and the presence of asphyxiation. The other factors contributing to decreased levels of a low exercise tolerance may be overweight and poor quality of life. The effect of sex on the result of the six-minute walking test is not established.

**Keywords:** heart failure, vitamin D, exercise, breathing.

Стаття надійшла в редакцію 16.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.14.

УДК 616-056.2 616.12-008.46+616.127-005.8

## ОСОБЛИВОСТІ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ПОСТІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

І.П. Вакалюк, Х.В. Левандовська

*Івано-Франківський національний медичний університет,  
кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-4430-6816, ORCIDID: 0000-0003-3259-7940,  
e-mail: levandovska87@ukr.net*

**Резюме.** Ціль. Оцінити фізичну активність та доцільність використання тесту шестихвилинної ходьби у хворих з декомпенсованою СН у ранньому та пізньому постінфарктному періоді на фоні показників натрійуретичного пропептиду типу В.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 160 пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда. Хворих було рандомізовано в 2 групи, залежно від наявності ознак декомпенсованої хронічної СН. Досліджені групи були однорідними за віком, статтю, важкістю перебігу захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, наявністю клінічних проявів декомпенсації.

Результати дослідження та їх обговорення. Впродовж вивчення клінічних та електрокардіологічних ознак виконання фізичних навантажень, таких як депресія сегменту ST, стенокардія, задишка, симптоми з боку центральної нервової системи, було виявлено значне погіршення стану пацієнтів з діагнозом Q-QS та не-Q IM, ускладненим декомпенсованою СН. У результаті аналізу ТШХ було з'ясовано, що наявність декомпенсованої СН значно погіршує показники цієї навантажувальної проби. В осіб з ознаками декомпенсованої СН мали місце вірогідно вищі рівні NT-proBNP у сироватці крові і склали (850,54±20,51) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) в порівнянні з першою групою (428,5±6,81) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

**Висновки.** У ході роботи встановлено, що неадекватна відповідь на дозовані фізичні навантаження, високий рівень NT-proBNP можуть бути корисними не тільки для ранньої діагностики та прогнозування виникнення декомпенсованої СН в ранньому та пізньому постінфарктному періоді, але і для прийняття рішення про оптимальне подальше диспансерне лікування такого контингенту хворих та рішення про виписку після госпіталізації.

**Ключові слова:** тест з шестихвилинною ходьбою, декомпенсована серцева недостатність, інфаркт міокарда, натрійуретичний пропептид типу В.

**Вступ.** Незважаючи на покращення лікування та профілактики СН залишається основною причиною захворюваності та смертності по всьому світу [14]. Попри те, що існує низка терапевтичних стратегій для лікування пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та її декомпенсацією, засмучує той факт, що протягом 5 років, після вперше встановленого діагнозу, особливо в постінфарктному періоді, смертність складає 50% [11, 17].

Синдром СН влучно порівнюють з айсбергом. У видимій частині представлені випадки ХСН серед населення: більшість таких хворих спостерігається у лікарів первинної медичної ланки та консультуються кардіологами. Велика, невидима частина, «нижче рівня води», представляє собою приховану СН, з асимптоматичною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), яка має здатність до швидкого прогресування та декомпенсації без адекватного лікування та вчасного діагностування.

Тест з шестихвилинною ходьбою (ТШХ) є способом оцінки фізичної активності, що високо корелює з результатами таких навантажувальних проб, як велоергометрія та тредміл, та використову-

ється у щоденній лікарській практиці для об'єктивізації функціонального класу (ФК) СН [1].

Проби з дозованим фізичним навантаженням є одними із основних прогностичних факторів, які використовуються для оцінки важкості перебігу хронічної СН, появи її декомпенсації [16]. ТШХ відрізняється простотою та доступністю. Він є тестом, який найчастіше застосовують для оцінки толерантності до фізичного навантаження [2]. Спочатку тест використовувався для діагностики такого захворювання як хронічне обструктивне захворювання легень, та згодом зазнав широкого вжитку і серед інших патологій із хронічним перебігом процесу, зокрема і при СН [8]. На показники ТШХ впливають ряд факторів, зокрема важкість СН, супутні захворювання, навіть вербальне заохочення пацієнта при проходженні відповідної дистанції [9]. Найважливішою перевагою тесту є можливість оцінити прогноз функціональних змін пацієнта [18]. Відстань, яку пацієнт може подолати протягом 6 хвилин, традиційно вважається відображенням функціональних можливостей пацієнта [6] та служить об'єктивною оцінкою його функціонального класу [4].

На сьогодні визначення NT-proBNP сироватки крові необхідно використовувати для діагностики СН та її декомпенсації і це являється I класом доказовості згідно з рекомендаціями Американської Асоціації Серця (AHA)/Американського Коледжу Кардіології (ACC) [13]. Натрійуретичні пептиди також служать предикторами декомпенсації СН. Постійне підвищення NT-proBNP пов'язують із зростанням смертності та захворюваності з приводу серцевої недостатності, повторних госпіталізацій [9].

**Обґрунтування дослідження.** Пацієнти з ознаками декомпенсованої СН після перенесеного гострого інфаркту міокарда характеризуються як функціональними порушеннями, так і неадекватною імунологічною відповіддю на фізичні навантаження. ТШХ є стандартизованим методом кількісного визначення функціональної спроможності пацієнтів з ХСН та її декомпенсацією. Толерантність до фізичних навантажень є важливим симптомом маніфестації ХСН [12], який може відображати ступінь декомпенсації СН. Однак взаємозв'язок між цим тестом та імуоферментними змінами натрійуретичного пропептиду типу В, зокрема у пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ, з'ясовано недостатньо. Знання цих взаємовідношень може забезпечити патофізіологічне розуміння гемодинамічної основи толерантності до фізичних навантажень. Максимальну дистанцію, яку пацієнт подолав протягом 6 хвилин, широко використовують для оцінки функціональних порушень при ХСН, як предиктор загальної причини смертності внаслідок СН [16]. Саме тому, цей тест може бути важливим інструментом для стратифікації ризику розвитку декомпенсованої СН в ранньому та пізньому постінфарктному періоді, оскільки прогностична цінність ТШХ, особливо у поєднанні з іншими клінічними та гемодинамічними показниками, вивчена недостатньо [3, 5].

**Мета дослідження.** Оцінити фізичну активність та доцільність використання ТШХ у хворих з декомпенсованою СН у ранньому та пізньому постінфарктному періоді на фоні показників натрійуретичного пропептиду типу В.

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження виконано на базі інфарктного відділення №2 Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру та кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету. Було обстежено 160 хворих із перенесеним ІМ, середній вік пацієнтів склав  $(56,67 \pm 5,72)$  роки. Хворих було рандомізовано в 2 групи, залежно від наявності ознак декомпенсованої хронічної СН II А-Б стадії за класифікацією В. Х. Василенка та М. Д. Стражеска III-IV ФК (за NYHA). I, основна група, складалась із 120 хворих з перенесеним Q-QS та не Q ІМ, II група (контрольна) = 40 пацієнтів із перенесеним ІМ без ознак декомпенсованої СН. Критерієм включення хворих був перенесений не раніше, ніж за 28 днів до початку дослідження, Q-QS та не-Q інфаркт міокарда. Досліджені групи були однорідними за віком, статтю, важкістю перебігу захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, наявністю клінічних проявів декомпенсації. Клініч-

ний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів на підставі збору анамнезу, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментального дослідження: загальноклінічних аналізів, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки.

Всім пацієнтам виконано ТШХ, оцінено індивідуальну сприйнятливості до тесту за шкалою Борга, ЕКГ в 12 стандартних відведеннях з метою фіксації дестабілізації гемодинаміки, імуоферментне визначення рівня NT-proBNP за допомогою тест-наборів фірми «Діалог Діагностик» на імуохімічному експрес-аналізаторі Cobash 232 фірми Roche Diagnostics.

Також до та після виконання фізичного навантаження оцінювали частоту серцевих скорочень (ЧСС), рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) до та після проведення проби. Тест 6-хвилинної ходьби проводився в ранковий час, в лікарняному коридорі, довжиною 30-50 м. Перед початком тесту пацієнт поснідав, не приймав кардіологічних препаратів, не палив та обмежив фізичну активність за 2 години до початку виконання проби.

Перед початком ходи було зафіксовано ЧСС, АТ (сistolічний та діастолічний) та виконано ЕКГ в 12 стандартних відведеннях [7].

Протипоказаннями до проведення проби з дозованим фізичним навантаженням були: нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда упродовж місяця, неконтрольована стенокардія абр артеріальна гіпертензія (САТ > 180 мм рт ст, ДАТ > 120 мм рт.ст), ЧСС < менше 50 або > 120 за хв, захворювання опорно-рухового апарату, інші захворювання, протікання яких може погіршуватись через фізичне навантаження.

Критерії припинення тесту: біль у грудній клітці, важка задишка, судоми кінцівок, запаморочення, похитування під час ходьби, потовиділення, різка блідість, SpO<sub>2</sub> менше 86%. За результатами тесту вимірюється пройдена відстань протягом 6 хвилин в метрах (6MWD – 6 Minute Walking Distance) та порівнюється з належним показником (6MWD). Також було оцінену шкалу сприйняття навантаження.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-7 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft-Excel» на персональному комп'ютері із застосуванням варіаційно-статистичного методу аналізу. В ході роботи було вираховано середнє арифметичне М, середнє квадратичне відхилення δ, середню помилку середньої арифметичної m, число варіанта (n), вірогідність різниці двох середньоарифметичних «р», величини  $p < 0,05$  оцінювали вірогідними.

Із метою порівняння вірогідності між групами дослідження щодо появи клінічних ознак та змін при фізикальному обстеженні був використаний точний критерій Фішера.

**Результати дослідження.** При вивченні клінічних ознак виконання фізичних навантажень було виявлено значне погіршення стану пацієнтів з діагнозом Q-QS та не-Q ІМ, ускладненим декомпенсованою

СН (Табл. 1). Так, депресія сегменту ST спостерігалась в 67 (55,8%) пацієнтів, на відміну від групи хворих, де Q-QS та не-Q ІМ не мав ознак декомпенсованої СН, стенокардія та задишка виникали в 80 (66,7%) та в 75 (62,5%) випадків, на відміну від першої групи – 11 (27,5%) та 13 (32,5%) обстежених відповідно, симптоми з боку центральної нервової системи у вигляді запаморочення та ознаки недостатньої периферичної перфузії (ціаноз/блідість) виникали в 104 (86,7%) та 79 (65,8%) оглянутих, що значно відрізняється від ідентичних показників першої групи – 4 (10%) та 14 (35%) досліджених відповідно. Хворі з ознаками декомпенсованої СН в 88 (73,3%) випадків відчували значну слабкість, втому та висловлювали прохання зупинити пробу.

У результаті аналізу ТШХ було з'ясовано, що наявність декомпенсованої СН значно погіршує показники тесту (Табл. 2).

Так, пройдена дистанція з третьої групи значно нижча, ніж в другій групі, і складає  $(174,32 \pm 2,65)$  м ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ),  $MET = (1,83 \pm 0,01)$  ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ), спожитий  $O_2 = (11,59 \pm 0,15)$  ( $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ) та вірогідно нижча, ніж в першій групі, де дані показники складають  $(573,97 \pm 4,51)$  м,  $(8,23 \pm 0,02)$  та  $(22,93 \pm 0,48)$  відповідно.

Встановлено чітке погіршення індивідуального сприйняття навантаження у хворих з ознаками декомпенсованої СН після перенесеного ГІМ (Табл. 3). Більше того, у хворих з неадекватною відповіддю на фізичні навантаження рівень NT-proBNP значно підвищувався і склав  $(943,29 \pm 14,99)$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) на піку навантаження.

Таблиця 1

**Клінічні ознаки виконання фізичних навантажень у хворих в постінфарктному періоді залежно від наявності декомпенсованої СН**

Ознака	Хворі на ІМ без декомпенсованої СН (n=40)	Хворі на ІМ з декомпенсованою СН (n=120)
Депресія сегменту ST	10 (25%)	67 (55,8%) $p < 0,05$
Стенокардія	11 (27,5%)	80 (66,7%) $p < 0,05$
Задишка	13 (32,5%)	75 (62,5%) $p < 0,05$
Порушення ритму	9 (22,5%)	79 (65,83%) $p < 0,05$
Зпаморочення	4 (10%)	104 (86,7%) $p < 0,05$
Ціаноз/блідість	14 (35%)	79 (65,8%) $p < 0,05$
Втома	14 (35%)	88 (73,3%) $p < 0,05$

**Примітка:** 1. У дужках вказаний відсоток від загальної кількості осіб у групі. 2. P – вірогідність різниці між групою хворих із декомпенсованою СН порівняно з хворими без декомпенсованої СН.

Таблиця 2

**Результати ТШХ у постінфарктному періоді залежно від наявності декомпенсованої СН**

Показник, од. виміру	Здорові (n=40)	Хворі на ІМ без декомпенсованої СН (n=40)	Хворі на ІМ з декомпенсованою СН (n=120)
Пройдена дистанція, м	$573,97 \pm 4,51$	$383,75 \pm 5,75$ $p_1 < 0,05$	$174,32 \pm 2,65$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Належна дистанція, м	$574,25 \pm 6,25$	$565,00 \pm 6,88$ $p_1 < 0,05$	$545,95 \pm 5,62$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ЧСС в стані спокою, м	$70,23 \pm 6,37$	$75,32 \pm 3,41$ $p_1 < 0,05$	$88,2 \pm 3,18$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ЧСС після навантаження, м	$77,73 \pm 3,02$	$89,82 \pm 2,9$ $p_1 < 0,05$	$105,37 \pm 2,82$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
САТ в стані спокою, м	$122,03 \pm 8,11$	$132,00 \pm 8,14$ $p_1 < 0,05$	$161,21 \pm 7,02$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
САТ після навантаження, м	$129,03 \pm 7,34$	$150,38 \pm 6,24$ $p_1 < 0,05$	$179,43 \pm 6,02$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ДАТ в стані спокою, м	$78,57 \pm 3,65$	$91,6 \pm 3,59$ $p_1 < 0,05$	$92,78 \pm 2,18$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ДАТ після навантаження, м	$84,22 \pm 2,2$	$101,83 \pm 2,11$ $p_1 < 0,05$	$103,08 \pm 2,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
MET	$8,23 \pm 0,02$	$3,89 \pm 0,19$ $p_1 < 0,05$	$1,83 \pm 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Спожитий $O_2$ , мл/хв/м <sup>2</sup>	$22,93 \pm 0,48$	$16,09 \pm 0,44$ $p_1 < 0,05$	$11,59 \pm 0,15$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

**Примітка.** Вірогідність різниці показників:  $p_1 =$  у порівнянні зі здоровими  $p_2 =$  у порівнянні з хворими без ознак декомпенсованої СН.

Таблиця 3

## Шкала індивідуального сприйняття навантаження (Шкала Борга) у хворих в постінфарктному періоді залежно від наявності декомпенсованої СН

Ознака	Здорові (n=40)	Хворі на ІМ без декомпенсованої СН (n=40)	Хворі на ІМ з декомпенсованою СН (n=120)
Загальна сума балів	6,92±0,01	11,51±0,49 p1≤0,05	17,89±0,13 p1≤0,05 p2≤0,05

**Примітка.** Вірогідність різниці показників: p1= порівняно зі здоровими, p2 = порівняно з хворими без ознак декомпенсованої СН.

Таблиця 4

## Рівень NT-proBNP у постінфарктному періоді залежно від наявності декомпенсованої СН

Показник, од.виміру	Хворі на ІМ без декомпенсованої СН (n=40)	Хворі на ІМ з декомпенсованою СН (n=120)
NT-proBNP пг/мл, до навантаження	428,5±6,81	850,54±20,51 p ≤0,05
NT-proBNP пг/мл, після навантаження	482,25±12,9	943,29±14,99 p ≤0,05

**Примітка:** p = вірогідність різниці показників.

**Обговорення результатів.** Таким чином, шляхом вивчення особливостей клінічних ознак, толерантності до фізичних навантажень та рівня мозкового натрійуретичного пептиду у хворих з діагнозом Q-QS та не-Q ІМ було встановлено чітку та достовірну відмінність цих показників залежно від наявності ознак декомпенсованої СН.

Найбільш ваговою для клінічної та прогностичної оцінки перебігу постінфарктного періоду, ускладненого декомпенсованою СН, є відповідь організму хворого на дозовані фізичні навантаження та рівень NT-proBNP. У більшості хворих з СН наявне зниження толерантності до фізичних навантажень.

**Висновки:**

1. Підвищення толерантності до фізичного навантаження може сприяти запобіганню формуванню декомпенсації СН в постінфарктному періоді.
2. Для визначення ступеня змін скоротливості міокарда має місце використання ТШХ.
3. Високі рівні НУП, не зважаючи на оптимальне лікування, вказують на несприятливий прогноз. Тому неадекватна відповідь на дозовані фізичні навантаження та підвищення рівня NT-proBNP, як кількісного маркера СН, може бути корисною не тільки для діагностики, а й для стратифікації ризику, для прийняття рішень про оптимальне лікування такого контингенту хворих і щодо виписки після госпіталізації.

**References:**

1. Belegai RI. Osoblyvosti otsinky rezultativ testu z shestychvtynnoyu khodboyu u khvorykh z khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu, shcho vunukla na gruntі arterialnoyi gipertenzii z oznakamy metabolichnogo syndromu Galutskiyi likarskiyi visnyk. 2015; 3(22):19-21.
2. Lyzogub VG, Savchenko OV, Zapeka OV ta in. Zastosuvanya 6-chvylynnoho testy z chodboyu v kardiologii Pervyi nezavysymyi nauchnyi vestnyk. 2015; 4:12-16.
3. Alba AC, Adamson AA, Macisacc J, Lalonde SD, Chan WS, Deldago DH, MD, MSc, Ross HJ. The added

value of exercise variables in heart failure prognosis. J Card Fail. 2016; 22:492–497.

4. Chambella MC, Mediano MFF, Ferreira RR, Japiassu AM, Waghbi MC, da Silva GMS et al. Correlation of 6-minutes walk test with left ventricular function and quality of life in heart failure due to Chagas disease. Tropical Medicine and international health. 2017; 22(10):1314-1321. Available from: <http://scihub.tw/10.1111/tmi.12939>. DOI: 10.1111/tmi.12939
5. Corra U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of heart failure. 2017; 20(1):3-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28925073>. DOI: 10.1002/ejhf.979
6. Deboeck G, Van Muylem A, Vachiéry JL et al. Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects. Eur J Prev Cardiol. 2014; 21(8):997–1003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. DOI: 10.1177/2047487313482283
7. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. The Anatolian Journal of Cardiology. 2015; 15(3):249–254. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880178>. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880178>.
8. Du H, Wonggom P, Tongpeth J et al. Six-minute walk test for assessing physical functional capacity in chronic heart failure. Current Heart Failure Reports. 2017; 14(3):158–166. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28421409>. DOI: 10.1007/s11897-017-0330-3
9. Ingle L, Cleland JG, Clarck AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. Ann Phys Rehabil Med. 2014; 57(4):244-253. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835160>. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.03.004

10. Ghashghaei R, Arbit B, Maisel AS. Current and novel biomarkers in heart failure: bench to bedside. *Curr Opin Cardiol.* 2016, Mar; 31(2):191-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153197> DOI: 10.1097/HCO.0000000000000254.
11. Goenka L, George M, Selvarajan S. End points in heart failure — are we doing it right? *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2017; 73(6):651-659. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28280889> DOI: 10.1007/s00228-017-2228-0.
12. Little WC, Borlaug BA. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: What does the heart have to do with it? *Circulation: Heart Failure.* 2015; 8(2):233-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783946> DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001966.
13. Maisel AS, Duram MJ, Weyerstein N. Natriuretic peptides in heart failure: atrial and B-type natriuretic peptides. *Heart Fail Clin.* 2018, Jan; 14(1):13-25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153197> DOI: 10.1016/j.hfc.2017.08.002.
14. Palau P, Dominguez E, Nunez E, Sanchis J, Santas E, Nunez J. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: Useful for functional capacity assessment? *International Journal of Cardiology.* 2016; 203:800-02. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595788> DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595788>.
15. Rostagno C, Gensini GF. Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure. *Intern Emerg Med.* 2008; 3:205-212. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term> DOI: 10.1007/s11739-008-0130-6.
16. Wolsk E, Kaye D, Borlaug BA, Burkhoff et al. Resting and exercise haemodynamics in relation to six-minute walk test in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure.* 2017; 20(4):715-722. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> DOI: 10.1002/ejhf.976.
17. Zanolla L, Zardini P. Selection of endpoints for heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(6):717-723. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
18. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A et al. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. *Rehabil Res Pract.* 1-5. 2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> DOI: 10.1155/2013/965494.

УДК 616-056.2 616.12-008.46+616.127-005.8

**ОСОБЕННОСТИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К  
ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ В ПОСТИН-  
ФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ  
НАЛИЧИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

И.П. Вакалюк, Х.В. Левандовска

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-4430-6816,  
ORCIDID: 0000-0003-3259-7940,  
e-mail: levandovska87@ukr.net*

**Резюме.** Цель. Оценить физическую активность и целесообразность использования теста шестиминутной ходьбы у больных с декомпенсированной СН в раннем и позднем постинфарктном периоде на фоне показателей натрийуретического пропептида типа В.

**Материалы и методы исследования.** Было обследовано 160 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда. Больные были рандомизированы в 2 группы в зависимости от наличия признаков декомпенсированной хронической СН. Исследованные группы были однородными по возрасту, полу, тяжести течения заболевания, длительности постинфарктного периода, наличию клинических проявлений декомпенсации.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В течении изучения клинических и электрокардиологических признаков выполнения физических нагрузок, таких как депрессия сегмента ST, стенокардия, одышка, симптомы со стороны центральной нервной системы, было обнаружено значительное ухудшение состояния пациентов с диагнозом Q-QS и не-Q ИМ, осложненным декомпенсированной СН. В результате анализа ТШХ было установлено, что наличие декомпенсированной СН значительно ухудшает показатели данной нагрузочной пробы. У лиц с признаками декомпенсированной СН имели место достоверно более высокие уровни NT-proBNP в сыворотке крови и составили ( $850,54 \pm 20,51$ ) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с первой группой ( $428,5 \pm 6,81$ ) пг/мл ( $p \leq 0,05$ ).

**Выводы.** В ходе работы установлено, что неадекватный ответ на дозированные физические нагрузки, высокий уровень NT-proBNP может быть полезным не только для ранней диагностики и прогнозирования возникновения декомпенсированной СН в раннем и позднем постинфарктном периоде, но и для принятия решения об оптимальном дальнейшем диспансерном лечении такого контингента больных и решении о выписке после госпитализации.

**Ключевые слова:** тест с шестиминутной ходьбой, декомпенсированная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, натрийуретический пропептид типа В.

UDC 616-056.2 616.12-008.46+616.127-005.8

**PECULIARITIES OF EXERCISE TOLERANCE IN THE POST-INFARCTION PERIOD DEPENDING ON THE PRESENCE OF DECOMPENSATED HEART FAILURE**

I.P. Vakaliuk, K.V. Levandovska

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Internal Medicine №2 and Nursing,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-4430-6816,  
ORCIDID: 0000-0003-3259-7940,  
e-mail: levandovska87@ukr.net*

**Abstract.** The aim of the study was to evaluate the functional capacity and expediency of using a six-minute walk (SMW) test in patients with decompensated heart failure (HF) in the early and late post-infarction period against the background of indicators of natriuretic propeptide type B.

**Materials and methods.** There were examined 160 patients with acute myocardial infarction. Depending on the development of decompensated HF in the early and late post-infarction period, the patients have been divided into two subgroups. The major criterion for inclusion of patients to the study was transferred not earlier than 28 days after the beginning of Q-QS and non-Q myocardial infarction. Clinical diagnosis has been made in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiologists. The studied groups were homogeneous according to age, sex, severity of the disease, duration of post infarction period, presence of clinical manifestations of decompensation. SMW test, individual susceptibility to Borg scale, CG in 12 standard leads was evaluated for the purpose of fixing hemodynamic destabilization, immuno-enzymatic determination of NT-proBNP level were performed to all patients.

**Results of the research and their discussion.**

During the study of clinical and electrocardiological signs of functional capacity, such as depression of the ST segment, angina pectoris, dyspnea, central and peripheral nervous systems symptoms (dizziness, cyanosis/pallor) and a significant deterioration in the status of patients with Q-QS and non-Q MI complications with complicated decompensated HF, were detected. Because of analyzing six-minute walk test, it was found that the presence of decompensated HF significantly degrades the performance of it. The deterioration has also been found of individual perception of loading in patients with decompensation of HF in the early and late post infarction period. In patients with signs of decompensation in the post infarction period, there were probably higher levels of NT-proBNP in serum and amounted to  $(850.54 \pm 20.51)$  pg/ml ( $p \leq 0.05$ ) compared with the first group  $(428.5 \pm 6, 81)$  pg/ml ( $p \leq 0.05$ ). Thus, the most important for the clinical and prognostic estimation of the post infarction period complicated by decompensated HF is the response of the patient's organism to metered physical activity and the level of NT-proBNP.

**Conclusions.** During the study, it has been found out that an inadequate response to metered physical activity, a high level of NT-proBNP may be useful not only for early diagnosis and prediction of the occurrence of decompensated heart failure in the early and late post infarction period, but also for the decision on optimal further dispensary treatment of such contingent of the patients and decision on discharge after hospitalization. Increasing the tolerance to physical activity can help prevent the formation of decompensation of HF in the post-infarction period.

**Keywords:** six-minute walk test, decompensated heart failure, acute myocardial infarction, B-type natriuretic peptide.

Стаття надійшла в редакцію 16.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.20.  
УДК 615.246.8

## ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВПЕРШЕ ОТРИМАНИХ ЕКСТРАКТІВ ШАВЛІЇ ЛІКАРСЬКОЇ

Ю.В. Верховодова, І.В. Кіреєв, О.М. Кошовий, М.М. Мига, С.Є. Молочна

Національний фармацевтичний університет, кафедра фармакотерапії, м. Харків, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-5047-375X, ORCID ID: 0000-0002-5413-9273,  
ORCID ID: 0000-0001-9545-8548, Scopus ID: 34978866400,  
ORCID ID: 0000-0003-0748-9358, ORCID ID: 0000-0003-2871-9597,  
e-mail: Juliaverh73@gmail.com

**Резюме.** Актуальним напрямком сучасної фармації є пошук та створення нових лікарських засобів з рослинної сировини вітчизняного походження. Фармакологічна оцінка профілю безпеки є важливим етапом.

Шавлія лікарська в народній медицині використовується для лікування запальних хвороб ротової порожнини, кишечника. Ця рослина росте на території України і є перспективним джерелом отримання сировини. Вона містить у собі велику кількість біологічно активних речовин: амінокислоти, фенолкарбонів та гідроксикоричні кислоти, флавоноїди, ефірні олії, терпеноїди та хлорофіли та ін.

Мета роботи. Вивчення гострої токсичності вперше отриманих похідних екстракту шавлії лікарської (екстракт №1-11).

Матеріали і методи. При одноразовому внутрішньошлунковому введенні досліджуваних екстрактів у дозах 500 мг/кг, 4000 мг/кг, 6000 мг/кг було використано 216 мишей (36 груп по 6 тварин). Тварини були попередньо індивідуально помічені та утримані на голодуванні 3 години. Після проходження 14 діб констатували кількість загиблих мишей. Проаналізували летальність.

Результати та обговорення. Надані фітосубстанції були отримані вперше та згідно з літературними даними щодо шавлії лікарської можуть проявляти широку фармакологічну активність, тому першим етапом дослідження стало вивчення їх гострої токсичності. Екстракти № 1-11 відносяться до класу V, вони практично нетоксичні згідно з загальноприйнятою класифікацією за К.К. Сидоровим. Результати представлені у вигляді таблиці.

**Висновки.** Була вивчена гостра токсичність вперше отриманих екстрактів шавлії лікарської, екстракти № 1-11 відносяться до класу V, вони практично нетоксичні згідно з загальноприйнятою класифікацією за К.К. Сидоровим, що може служити підставою для обґрунтування подальшого вивчення екстрактів шавлії лікарської.

**Ключові слова:** екстракти, шавлія лікарська, гостра токсичність.

**Вступ.** Під час лікування антибіотиками і до 12 тижнів після його завершення у до 30% пацієнтів реєструється антибіотик-асоційована діарея [1]. Вона виникає у зв'язку з лікуванням антибіотиками, без інших видимих причин, в тому числі із-за гострого порушення нормальної кишкової флори. Найпоширенішою причиною антибіотик-асоційованої діареї серед дітей і дорослих є *Clostridium difficile*. *C. difficile* інфекція, пов'язана зі значною захворюваністю і смертністю. Препаратами вибору для лікування клостридіальної інфекції є метронідазол (побічні ефекти: втрата апетиту, кандидоз, діарея, запаморочення, головний біль, нудота, блювота, атаксія, темна сеча, реакція дисульфірачного типу з етанолом, пухнастий язик, гіперчутливість, нейтропенія, металевий смак, невропатія, панкреатит, тромбофлебіт, ксеростомія, енцефалопатія, асептичний менінгіт, оптична нейропатія, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, зниження лібідо); ванкомицин (побічні ефекти: еритематозний висип на обличчі та верхній частині тіла, синдром червоної шиї, гіпотензія, нудота і блювота, озноб, лікарська лихоманка, еозинофілія, висип, периферичні набряки, інфекція

сечовивідних шляхів, біль у спині, головний біль, оборотна нейтропенія, флебіт [2]. Саме тому пошук та створення сучасних лікарських препаратів рослинного походження з антимікробними та протизапальними властивостями є актуальним завданням сучасної науки.

**Обґрунтування дослідження.** Цілеспрямоване вивчення профілю безпечності фітосубстанцій є важливим етапом та актуальним напрямком у дослідженні фармакологічних властивостей рослин та їх похідних.

Шавлія лікарська (*Salvia officinalis*) – розповсюджена рослина на території України. Інтерес як вітчизняних, так і зарубіжних вчених до цієї рослини зростає у зв'язку з відкриттям та детальнішим вивченням різних класів біологічно активних речовин та їх фармакологічної дії [3].

Найбільша кількість біологічно активних сполук міститься у листі шавлії. Вони мають бактеріцидну, антитоксичну, протизапальну, протигнильну, спазмолітичну, секретолітичну, кровоспинну, болезаспокійливу, в'язучу дію.

За літературними даними відомо, що шавлію лікарську використовують у фітотерапії, народній медицині та кулінарії багатьох країн світу.

**Мета дослідження.** Вивчити гостру токсичність доз 500 мг/кг, 4000 мг/кг, 6000 мг/кг маси тіла нових фітосубстанцій з листя шавлії лікарської.

**Матеріали і методи дослідження.** Кафедрою фармакогнозії під керівництвом д. фарм. наук, проф. О.М. Кошовим були синтезовані і надані деякі комплекси шавлії лікарської: екстракт №1 – сухий екстракт на основі відвару листя шавлії (відвар шавлії), екстракт №2 – сухий екстракт з листя шавлії, одержаний 50% етанолом (50% екстракт шавлії), екстракт №3 – сухий екстракт з листя шавлії, одержаний 96% етанолом (96% екстракт шавлії), екстракт №4 – комплекс фенольних сполук з L-лізином (лізиновий комплекс), екстракт №5 – комплекс фенольних сполук з аргініном (аргініновий комплекс), екстракт №6 – полісахаридний комплекс, екстракт №7 – очищений комплекс, екстракт №8 – сапоніновий комплекс, екстракт №9 – фенольний комплекс, екстракт №10 – флавоноїдний комплекс, екстракт №11 – комплекс гідрофільних фенольних сполук.

Для вивчення гострої токсичності використовували вперше отримані екстракти з листя шавлії лікарської, які були отримані на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом д. фарм. наук, проф. О.М.Кошового.

Відповідно до методичних рекомендацій із доклінічного вивчення лікарських засобів дослідження середньосмертельної дози токсичності нових лікарських засобів або субстанцій відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені тварини розподілялись на групи за методом випадкового ви-

бору. Перед оральним введенням досліджуваної фітосубстанції тварини голодували 3 години. За допомогою спеціального зігнутого металевого зонда екстракти вводили внутрішньошлунково. Після перорального введення екстрактів допуск до їжі надавався через 3 години. За тваринами спостерігали щодня 14 діб, фіксуючи дату загибелі. Оскільки листя шавлії лікарської широко застосовується в медицині та є нетоксичною сировиною, вивчили гостру токсичність фітосубстанцій з листя шавлії лікарської при внутрішньошлунковому введенні на мишах – у дозах III, IV, V класів токсичності (за методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення лікарських засобів). Через низьку токсичність фармакологічної речовини не можна визначити ЛД50, максимальна доза, яка була введена тваринам 6000 мг/кг маси тіла.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Шавлія лікарська містить феноли, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, полісахариди, амінокислоти, макро- та мікроелементи.

Надані фітосубстанції були отримані вперше та згідно з даними літератури щодо шавлії лікарської можуть проявляти широку фармакологічну активність, тому першим етапом дослідження стало вивчення їх гострої токсичності. Гостру токсичність екстрактів шавлії лікарської вивчали з використанням 216 лабораторних мишей (12 груп по 6 тварин, 3 дози), яких поділили на групи: екстракт №1-12. Після завершення експерименту (через 14 діб) встановили, що екстракти № 1-11, що відносяться до класу V, практично нетоксичні згідно з загальноприйнятою класифікацією за К.К. Сидоровим. Результати представлені у таблиці 1.

Таблиця 1.

Результати дослідження гострої токсичності екстрактів шавлії лікарської

	Речовина	Доза мг/кг		
		III Помірно токсичні	IV Малотоксичні	V Практично нетоксичні
	Клас за К. К. Сидоровим			
1	екстракт №1 – сухий екстракт на основі відвару листя шавлії (відвар шавлії)	500	4000	6000
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	3
	% загиблих тварин	0%	0%	50%
2	екстракт №2 – сухий екстракт з листя шавлії, одержаний 50 % етанолом (50 % екстракт шавлії)			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	2
	% загиблих тварин	0%	0%	33%
3	екстракт №3 – сухий екстракт з листя шавлії, одержаний 96 % етанолом (96% екстракт шавлії)			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	2
	% загиблих тварин	0%	0%	33%

4	екстракт №4 – комплекс фенольних сполук з L-лізином (лізиновий комплекс)			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	3
	% загиблих тварин	0%	0%	50%
5	екстракт №5 – комплекс фенольних сполук з аргініном (аргініновий комплекс)			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	3
	% загиблих тварин	0%	0%	50%
6	екстракт №6 – полісахаридний комплекс			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	1	3
	% загиблих тварин	0%	17%	50%
7	екстракт №7 – очищений комплекс			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	1	3
	% загиблих тварин	0%	17%	50%
8	екстракт №8 – сапоніновий комплекс			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	3
	% загиблих тварин	0%	0%	50%
9	екстракт №9 – фенольний комплекс			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	4
	% загиблих тварин	0%	0%	67%
10	екстракт №10 – флавоноїдний комплекс			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	1	3
	% загиблих тварин	0%	17%	50%
11	екстракт №11 – комплекс гідрофільних фенольних сполук			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	4
	% загиблих тварин	0%	0%	67%
12	Контроль			
	тварин в групі	6	6	6
	загинуло тварин	0	0	0
	% загиблих тварин	0%	0%	0%

**Висновки:**

1. Вивчили гостру токсичність шавлії лікарської, екстракти № 1-11, що відносяться до класу V, практично нетоксичні згідно з загальноприйнятою класифікацією за К.К. Сидоровим.

2. Усе описане вище може служити підставою для обґрунтування подальшого вивчення екстрактів шавлії лікарської.

**References:**

1. Elseviers MM, Van Camp Y. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC infectious diseases*. 2015; 15:129.
2. Ana Elena Pérez-Cobas, Andres Moya. Colonization Resistance of the Gut Microbiota against *Clostridium difficile*. *Antibiotics*. 2015.
3. Nizhenkovska IV, Tsurkan OO. Shavliia likarska – suchasni aspekty zastosuvannia (Ohliad literatury). *Fitoterapiia.Chasopys*. 2014; 2:58-61.

УДК 615.246.8

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
ВПЕРВЫЕ ПОЛУЧЕННЫХ ЭКСТРАКТОВ  
ШАЛФЕЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО**Ю.В. Верховодова, И.В. Киреев, О.Н. Кошевой,  
М.М. Мыга, С.Е. Молочная

*Национальный фармацевтический университет,  
кафедра фармакотерапии,  
г. Харьков, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-5047-375X,  
ORCID ID: 0000-0002-5413-9273,  
ORCID ID: 0000-0001-9545-8548,  
Scopus ID: 34978866400,  
ORCID ID: 0000-0003-0748-9358,  
ORCID ID: 0000-0003-2871-9597,  
e-mail: Juliaverh73@gmail.com*

**Резюме.** Актуальным направлением современной фармации является поиск и создание новых лекарственных средств из растительного сырья отечественного происхождения. Фармакологическая оценка профиля безопасности является важным этапом.

Шалфей лекарственный в народной медицине используется для лечения воспалительных заболеваний ротовой полости, кишечника. Шалфей лекарственный содержит большое количество биологически активных веществ: аминокислоты, фенолкарбонные и гидроксикоричные кислоты, флавоноиды, эфирные масла, терпеноиды и хлорофиллы и др.

**Цель работы.** Изучение острой токсичности впервые полученных производных экстракта шалфея (экстракт №1-11).

**Материалы и методы.** При однократном внутрижелудочном введении исследуемых экстрактов в дозах 500 мг/кг, 4000 мг/кг, 6000 мг/кг было использовано 216 мышей (36 групп по 6 животных). Животные были предварительно индивидуально помечены и удержаны на голодании 3 часа. После прохождения 14 дней констатировали количество погибших мышей. Проанализировали летальность.

**Результаты и обсуждение.** Предоставленные фитосубстанции были получены впервые и согласно литературным данным по шалфею могут проявлять широкую фармакологическую активность, поэтому первым этапом исследования стало изучение их острой токсичности. Экстракты № 1-11 относятся к классу V, они практически нетоксичны согласно

общепринятой классификации по К.К. Сидорову. Результаты представлены в виде таблицы.

**Выводы.** Была изучена острая токсичность впервые полученных экстрактов шалфея, экстракты № 1-11 относятся к классу V, практически нетоксичны согласно общепринятой классификации по К.К. Сидорову. Все вышеприведенное может быть поводом для обоснования дальнейшего изучения экстрактов шалфея.

**Ключевые слова:** экстракты, шалфей лекарственный, острая токсичность.

UDC 615.246.8

**THE STUDY OF ACUTE TOXICITY OF FIRST  
OBTAINED SALVIA OFFICINALIS EXTRACTS**Y.V. Verkhovodova, I.V. Kireev, O.M. Koshovyi,  
M.M. Myha, S.E. Molochna

*National University of Pharmacy, pharmacotherapy  
department, Kharkiv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-5047-375X,  
ORCID ID: 0000-0002-5413-9273,  
ORCID ID: 0000-0001-9545-8548,  
Scopus ID: 34978866400,  
ORCID ID: 0000-0003-0748-9358,  
ORCID ID: 0000-0003-2871-9597,  
e-mail: Juliaverh73@gmail.com*

**Abstract.** Antibiotic-associated diarrhea is reported in up to 30% of patients treated with antibiotics and up to 12 weeks after completion. It arises from the treatment with antibiotics, without other obvious causes, including acute violation of normal intestinal flora. The most common cause of antibiotic-associated diarrhea among children and adults is *Clostridium difficile* (*C. difficile*). *C. difficile* infection is associated with significant morbidity and mortality. Drugs of choice for treatment of clostridia infections are metronidazole (side effects: loss of appetite, candidiasis, diarrhea, dizziness, headache, nausea, vomiting, ataxia, dark urine, fluffy tongue, hypersensitivity, neutropenia, metallic taste, neuropathy, pancreatitis, seizures, thrombophlebitis, xerostomia, encephalopathy, aseptic meningitis, optical neuropathy, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, decreased libido); vancomycin (side effects: erythematous rash on the face and upper body, red neck syndrome, hypotension, nausea and vomiting, chills, drug fever, eosinophilia, rash, peripheral edema, urinary tract infection, back pain, headache, reversible neutropenia, phlebitis). Therefore, the actual direction of modern pharmacy is the search and the creation of new medicinal products from plant origin of native origin. Pharmacological assessment of the safety profile is an important step.

*Salvia officinalis* is a widespread plant on the territory of Ukraine and is a promising source of raw materials. The interest of both domestic and foreign scientists to this plant increases in connection with the discovery and more detailed study of various classes of biologically active substances and their pharmacological action.

The largest number of biologically active compounds is contained in the leaf of *Salvia officinalis*: monosaccharides, amino acids, phenol carboxylic and hydroxycinnamic acids, flavonoids, terpenoids and chlorophylls a and b, essential oil (1,8-cineol,  $\alpha$ -tuyon,  $\beta$ -thyon, camphor, borneol), and others. They have bactericidal, antitoxic, anti-inflammatory, anti-rotten, antispasmodic, secretolytic, hemostatic, analgesic, astringent action.

According to the literary data, it is known that sage is used in phytotherapy, folk medicine and cooking in many countries of the world.

**Aim.** Study of acute toxicity of the first obtained derivatives of *Salvia officinalis* extract (extract №1-11).

**Materials and methods.** For single intragastric administration of the studied extracts at doses of 500 mg/kg, 4000 mg/kg, 6000 mg/kg 216 mice (36 groups of 6 animals) were used. The animals were pre-individually labeled and kept on fasting for 3 hours. After passing 14

days, the number of dead mice was determined. They analyzed mortality.

**Results and discussion.** The phytosubstances provided were first obtained and, according to the literature data on medicinal sage, may have a broad pharmacological activity, so the first stage of the study was the study of their acute toxicity. Extracts No. 1-11 are practically nontoxic in class V according to the generally accepted classification by K.K. Sidorov. The results are presented as a table.

**Conclusions.** The acute toxicity of the first extracts of medicinal sage was studied, extracts No. 1-11 belonging to the class V are practically non-toxic according to the generally accepted classification for K.K. Sidorov. All the above mentioned can serve as the basis for the further study of *Salvia officinalis* extracts.

**Keywords:** extracts, *Salvia officinalis*, acute toxicity.

Стаття надійшла в редакцію 16.05.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.25.

УДК 615.281+616.345+577.115+612.1+616-056.52

**ВПЛИВ ЛАКТУЛОЗИ НА СТАН МІКРОБІОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЛІПІДНИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ**

Г.В. Григорук

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини, м.Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0002-7858-8444, e-mail: galina.grygoruk81@gmail.com*

**Резюме.** Поширеність синдрому подразненої кишки становить від 12 до 35 %, а його наявність значно знижує якість життя та вимагає значних затрат на діагностику.

Істотними факторами ризику розвитку синдрому подразненої кишки, окрім недостатньої кількості клітковини в раціоні, стресів, запалення, генетичної схильності є ожиріння та високий індекс маси тіла. Поряд з відомими механізмами розвитку варіанту синдрому з закрепами важлива роль належить порушенню мікробіоти товстої кишки.

Мета дослідження – вивчити вплив лактулози на стан мікрофлори товстої кишки та показники ліпідного спектру крові у хворих на синдром подразненої кишки з закрепами в поєднанні з ожирінням.

Обстежено 42 хворих на синдром подразненої кишки з закрепами на тлі ожиріння, розділених на дві групи в залежності від лікування. Хворим першої групи (22 пацієнти) на фоні антигіпертензивної, протиліпідемічної терапії та прокінетики призначали пребіотик лактулозу («Дуфалак»). Обстеженим другої групи (20 пацієнтів) застосовували аналогічну терапію без пребіотика. Діагноз СПКз встановлювали згідно з Римськими критеріями – IV. Діагноз супутньої артеріальної гіпертензії підтверджували даними анамнезу, скаргами, вимірюванням артеріального тиску та даними його добового моніторингу. Усім хворим до і після лікування проводили бактеріологічне дослідження вмісту товстої кишки, отриманого за допомогою товстого зонду, та визначали показники ліпідного спектра крові.

Встановлено, що курсове призначення лактулози дещо знижує рівень фірмікутів, не впливаючи на кількість біфідобактерій, підвищує вміст лактобактерій і через них покращує деякі показники ліпідогамі.

**Ключові слова:** синдром подразненої кишки, мікробіота, лактулоза, ожиріння.

**Вступ.** Згідно з Римськими критеріями IV синдром подразненої кишки визначають як хронічний функціональний розлад кишечника, що характеризується рецидивуючим абдомінальним болем, який виникає і продовжується не менше, як один раз на тиждень за останні три місяці, зв'язаний з дефекацією, змінами частоти і консистенції стільця [1]. Синдром подразненої кишки відрізняється від інших функціональних розладів, зокрема функціонального закрепу, наявністю больового синдрому, а від функціонального здуття кишечника, зміною характеру стільця та больового синдрому [2]. Істотними факторами ризику розвитку СПК, окрім недостатньої кількості клітковини в раціоні, стресів, запалення, генетичної схильності є ожиріння та високий індекс маси тіла. [3].

На більш частий розвиток СПК з закрепами на тлі ожиріння також вказують інші автори [4]. СПК до цих пір залишається найбільш поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту, а ожиріння – актуальною проблемою ендокринології. Поширеність СПК становить від 12 до 35 %, а у жінок розвивається на 70,0 % частіше, ніж у чоловіків [5]. Незважаючи на той факт, що СПК не впливає на смертність, можна з упевненістю говорити про зниження якості життя та значні затрати на діагностику і лікування.

Поряд з генетичною схильністю, психосоціальними факторами, зниженням психоадаптивних механізмів, нерідко відсутністю зовнішньої соціальної підтримки, розладів зв'язку кишка-головний мозок наступають сенсорні і моторно-авакуаторні порушення з формуванням чотирьох його клінічних варіантів [6]. Класифікація СПК в залежності від характеристики стільця передбачає поділ на СПК з закрепами, СПК з діареєю, змішаний тип і некласифікований. Частота СПК з закрепами кінцево не встановлена, але за результатами досліджень С.W. Sobrigo et al. [2] становить 15–20 % від частоти цього захворювання. Класифікація хворих на СПК на певні варіанти на основі переважання симптомів з боку кишечника є корисною, оскільки допомагає зосередити лікування на переважаючому, а деколи найбільш несприятливому симптомі [7]. При СПКз у 25 % випадків калові маси відповідають 1 і 2 типам по Брістольській шкалі його форми, характерним є здуття живота, що посилюється у другій половині дня, відчуття неповного звільнення кишечника, болі і дискомфорт в ділянці ануса [8].

**Обґрунтування дослідження.** Поряд з відомими механізмами розвитку даного варіанту СПК розглядається роль змін мікробіоти товстої кишки [9]. Мікробіота товстої кишки, взаємодіючи із її слизовою

оболонкою, може призводити до зниження бар'єрних функцій та посилювати передачу сигналів з просвіту до нервових та імунних центрів, викликаючи функціональні симптоми, зокрема біль [10]. Безпосередньо контактуючи з ентероцитами і колоноцитами біфідо- і лактобактерії стимулюють механізми захисту організму людини, у тому числі зростання швидкості регенерації слизової оболонки, впливаючи на синтез антитіл до власних, але володіючих патогенними властивостями мікроорганізмів, активують фагоцитоз, синтез лізоциму, інтерферонів, цитокінів [11]. Також лактобактерії підтримують рН у товстій кишці на рівні 5,5 – 5,6. Як природний резидент мікрофлори кишечника, лактобактерії здатні змінювати її склад і метаболічну активність за рахунок зростання біфідобактерій, кількості рідини в просвіті і регулювати дефекації. Молочнокислі бактерії стимулюють моторику товстої кишки, особливо в поєднанні з харчовими волокнами. *Escherichia coli* і деякі інші бактерії гальмують перистальтику кишечника, впливають на частоту і амплітуду кишкових скорочень та призводять до розвитку СПКз.

Що стосується ожиріння, то воно асоціюється із зростанням частки фірмікутів та зниження кількості бактероїдів [12]. Також, у хворих на СПКз у поєднанні з ожирінням відмічається зниження рівня біфідо- і лактобактерій, зростання концентрації, *S.aureus*, кишкової палички, а останні якраз і здатні гальмувати перистальтику кишечника [13].

Терапія СПК рекомендована згідно з Римськими критеріями IV залежить від ведучого клінічного симптому, а для лікування констипаційного синдрому рекомендується приймати псиліум, поліетиленгліколь, активатори хлорних каналів і антагоністи гуанілатциклази [14], хоча два останні не зареєстровані в Україні. Часто для лікування СПКз використовується препарат периферичної дії – лактулоза («Дуфалак»), що має високий профіль безпеки та економічну доступність, хоча його вплив на стан мікробіому товстої кишки і показники ліпідного обміну вивченні недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив лактулози на стан мікрофлори товстої кишки та показники ліпідограми у хворих на синдром подразненої кишки з закрепамі в поєднанні з ожирінням.

**Матеріали і методи.** Обстежено до і після лікування 42 хворих на синдром подразненої кишки, що розвинувся на тлі ожиріння, розділених на дві групи в залежності від способу терапії. Хворим першої групи (22 пацієнти) на фоні антигіпертензивної («Лізиноприл» по 20 мг, «Амлодипін» по 10 мг та «Індап» по 2,5 мг) та протиліпідемічної терапії (аторвастатин по 20 мг на добу), прокінетика («Домперідон» по 10 мг на добу) призначали пребіотик («Дуфулак») по 30 мл натще. Обстеженим другої групи (20 пацієнтів) застосовували аналогічну терапію без пребіотика. Діагноз СПКз встановлювали згідно з Римськими критеріями – IV. Діагноз супут-

ньої артеріальної гіпертензії підтверджували даними анамнезу, скаргами, вимірюванням артеріального тиску та даними його добового моніторингу за допомогою апарату «Кардіосенс АД» (виробництво національного космічного університету ім. Н.Е. Жуковського «Україна»).

Усім включеним в дослідження виконано до і після двотижневого лікування бактеріологічне дослідження вмісту товстої кишки, отриманого за допомогою товстого зонду. Матеріал (5-10 мг) забирали стерильною ложечкою та поміщали в стерильні пробірки і закривали пробками. Із отриманого матеріалу не пізніше як через дві години готували гомогенати з фізіологічним розчином у розведеннях 1:10 з послідовними серійними розведеннями 1:100, 1:1000, 1:10000. По 1 мл отриманих розведень засівали на різні живильні селективні середовища (Ендо, Левіна, Сабуро, Плоскірева, Блаурококка, молочно-сольовий та кров'янистий агар, середовище Вільсон-Блер, агар з коліміцином і налідоксовою кислотою, середовище Гіса). Після різних термінів інкубації чашок із засівами розраховували кількість мікроорганізмів кожного виду в 1 грамі досліджуваного матеріалу за формулою:

$$K = E / (K \times Vn) (1),$$

де  $K$  – кількість бактерій,  $E$  – сума колоній даного виду у всіх розведеннях,  $V$  – об'єм суспензії, що нанесена на чашки Петрі,  $n$  – ступінь розведення.

У всіх обстежених також визначали показники ліпідного спектра крові (рівень загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів низької та високої щільності; триацилгліцеридів ферментно-колориметричним методом на аналітичній модульній тест системі Cobas 6000 Roche Diagnostics (Швейцарія)).

Отримані результати опрацьовували статистично з використанням стандартного пакету програм Statistica 8,0 for Windows та пакету статистичних функцій програми Microsoft Excel. Вірогідність відмінності між залежними і незалежними величинами оцінювали за допомогою  $t$  – критерію Стюдента, а відмінність вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що у хворих на синдром подразненої кишки з закрепамі, що виник на фоні ожиріння, має місце зниження рівня біфідо- і лактобактерій, зростання концентрації клостридій, *St. aureus* кишкової палички, грибків роду *Candida* [15]. Між вираженістю і частотою надмірного бактеріального росту існує тісний зв'язок, а додатковими факторами, що впливають на транзит кишкового вмісту при цьому є періодичні стреси і надлишкова маса тіла. Через відсутність у нашій країні любіпростону і лінаклотиду для лікування СПКз широко застосовується препарат периферичної дії лактулози («Дуфалак»).

Результати впливу лактулози на стан порожнинної мікробіоти товстої кишки подані в таблиці 1.

Таблиця 1

## Динаміка окремих мікроорганізмів порожнини товстої кишки під впливом препарату лактулози у хворих на СПКз на тлі ожиріння

Таксони мікробіоти і їх популяційний рівень	Базисна терапія	Терапія препаратом лактулози
Біфідобактерії	$5,72 \pm 0,18$ $5,70 \pm 0,12$	$5,68 \pm 0,13$ $5,47 \pm 0,14$
Лактобактерії	$3,52 \pm 0,18$ $3,88 \pm 0,14$	$3,56 \pm 0,24$ $5,28 \pm 0,16 *$
Патогенні стрептококи	$4,59 \pm 0,12$ $4,61 \pm 0,12$	$4,68 \pm 0,14$ $4,65 \pm 0,12$
Клостридії	$3,21 \pm 0,33$ $3,79 \pm 0,09$	$3,30 \pm 0,23$ $2,54 \pm 0,09 *$
Кишкова паличка	$7,82 \pm 0,34$ $7,83 \pm 0,12$	$7,82 \pm 0,32$ $6,45 \pm 0,27 *$
St. Aureus	$6,38 \pm 0,17$ $6,61 \pm 0,12$	$6,42 \pm 0,16$ $4,99 \pm 0,12 *$
St. epidermidis	$5,30 \pm 0,18$ $5,51 \pm 0,01$	$5,29 \pm 0,18$ $4,59 \pm 0,09 *$
Грибки роду Candida	$4,36 \pm 0,16$ $4,12 \pm 0,15$	$4,22 \pm 0,14$ $3,66 \pm 0,08 *$

**Примітка:** У чисельнику – до лікування, у знаменнику – після

\*Різниця статистично достовірна ( $p < 0,05$ )

Як видно з даних таблиці, під впливом базисної терапії показники порожнинної мікробіоти достовірно не змінювалися, хоча і відмічена тенденція до подальшого зростання кількості клостридій, золотистого стафілокока, тобто бактерій роду Firmicutes.

Під впливом комплексного лікування з включенням до базової терапії лактулози відмічено зростання кількості лактобактерій у 1,5 рази. На думку Y. Kadaoka [14], тривалий прийом йогурту з підвищеним вмістом лактобактерій сприяє зниженню маси тіла у пацієнтів з ожирінням. Комплексна терапія з включенням лактулози сприяла зниженню в мікробіоті товстої кишки кількості клостридій та St. aureus у 1,3 рази, кишкової палички у 1,2 рази. Курсове призначення «Дуфалаку» також сприяло зменшенню в ній грибків роду Candida і St. epidermidis в 1,2 рази. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень О. Н. Минушкина [16], який відмітив позитивний вплив лактулози на дисбіотичні зміни та відновлення нормального стільця у 69,2 % хворих, що отримували лактулозу. Оскільки мікробна контамінація товстої кишки є важливим етіологічним фактором впливу на перистальтику кишечника, викликаючи структурні і функціональні реакції ентеральних нейронів, то покращення її складу можна розглядати як один з ефектів лактулози. З

іншого боку деякі автори вважають, що СПК створює добрі умови для розмноження бактерій та їх надмірного росту [6]. У хворих на СПКз співвідношення Bacteroidites / Firmicutes було нижчим, а серед останніх переважали клостридії [17], а число лактобацил було зниженим. Підвищення кількості біфідо- та лактобактерій зменшує можливість розвитку ожиріння та сприяє покращенню показників ліпідного обміну, результати дослідження яких під впливом лактулози подані на рисунку 1.

Встановлено достовірно ( $p < 0,05$ ) зниження

рівня загального холестеролу та ХЛНЩ і деяке зростання рівня ХЛВЩ при відсутності динаміки триацилгліцеридів. Як вказують К. А. Айтбаєв и соавт. [18], модуляція кишкової мікробіоти під впливом послаблюючих, пре- та пробіотиків може позитивно впливати на перебіг СПК. За даними ж Е. А. Корниенко [19], мікробіота кишечника може корегувати деякі прояви метаболічного синдрому і ожиріння, зокрема рівні холестерину, глюкози, інсуліну.

**Висновки.** Таким чином, курсове призначення лактулози дещо знижує рівень фірмікутів та не знижує кількість біфідо- і підвищує вміст лактобактерій і через них, можливо, покращує деякі показники ліпідного спектру крові.

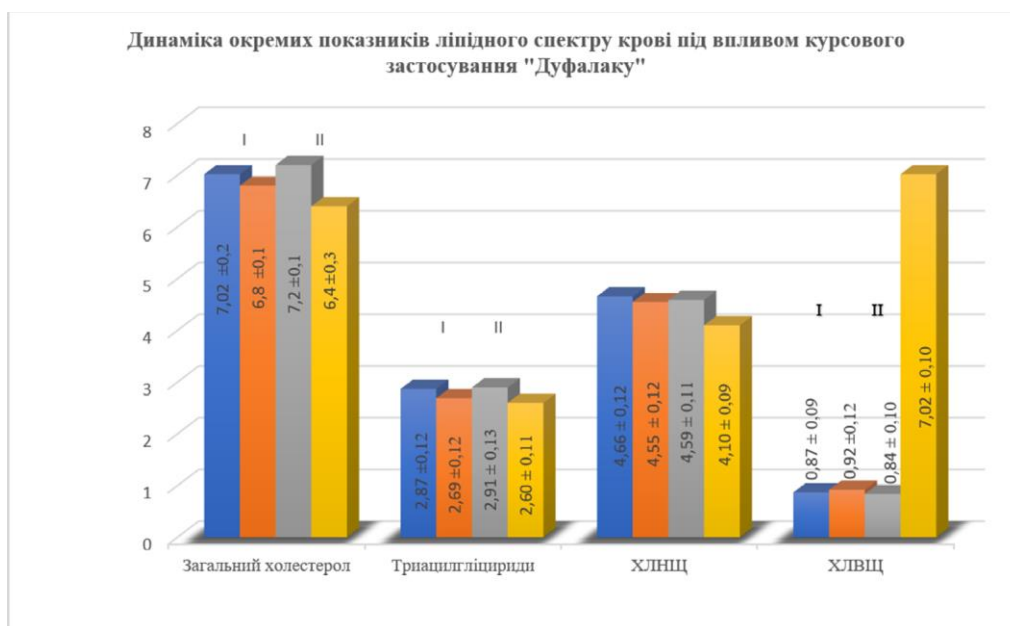


Рис. 1. Динаміка основних показників ліпідного спектру крові під впливом курсового застосування «Дуфалаку»

#### References:

1. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to irritable Bowel Syndrome. *J. Clin Med*, 2017; 6(11):99. Doi: 10.3390/jcm611099.
2. Sobrado CW, Correa Neto JF, Amber R, et al. Diagnostic and treatment of constipation: a clinical update based on the Rome IV criteria. *J. Coloproctol. (Rio J.)*, 2018; 38:2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.02.003>.
3. Larussa T, Rossi M, Surari E et al. Use of Complementary and Alternative Medicine by Patients with Irritable Bowel Syndrome According to the Roma IV Criteria: A Single-Center Italian Survey. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(2):46. doi: 10.3390.
4. Seung – Eun Jung, Nam –Seok Joo, Kyung-Sun Han and Ky –Nam Kim. Obesity is Inversely Related to Hydrogen – Producing Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Non-Constipation Irritable Bowel Syndrome. *J. Korean Med – Sci*, 2017; 32(6):948-953. Doi:10.3346.
5. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andersen V. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: A simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterology Journal*, 2017; 5(6):773-88. Doi 1177/2050640640617731968.
6. Oswiecimska J, Szymiak A, Roczniak W. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv. Med. Sci*, 2017; 62(1):17-30
7. Whitehead WE, Palsson OS, Simren M. Irritable bowel syndrome: What do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Review of Gastroenterology Hepatology*, 2017; 11:4:281-83. doi.org/10.1080/1747124.2017.1292.130.
8. Schmulson MJ, Grossmann DA. What Is New in Roma IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017; 23(2):151-66. <https://doi.org/10.5056/jnm.16214>.
9. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al. The Intestinal Microenvironment and Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; P.18. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.028.

10. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol*. 2016; 21;22(7):2219-41. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2219.
11. Shekina M.I. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s tochki zreniya praktikuyushogo gastroenterologa /Consilium medicum. *Gastroenterologiya*. – 2018; 1:54-57.
12. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 21;444(7122):1022-3.
13. Chamara Basnayake. Treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterologist and Clinical and research fellow. Aust Prescr*. 2018; 41(5):145–149. doi: 10.18773/austprescr.2018.044
14. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(6):636-43. doi:10.1038/ejcn.2010.19.
15. Hryhoruk HV, Mishchuk VH, Tserpiak NV. Zminy tovstokyskovoho mikrobioma ta pokaznyky lipidnoho spektra krovi u khvorykh na syndrom podraznenoj kyshky u poiednanni z ozhyrinniam. *Bukovynskiy medychniy visnyk*. 2019; 23(1)32-38
16. Minushkin ON. The possibility of using lactulose in gastroenterological practice. *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2012; 2:80-85.
17. Undseth R, Berstad A, Valeur J. Systemic symptoms in irritable bowel syndrome: An investigative study on the role of enterocyte disintegrity, endotoxemia and inflammation. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5072-5076. doi:10.3892/mmr.2016.5878.
18. Ajtbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, Yusupov FA. Syndrome of irritated intestines: pathophysiological role of intestinal dysbiosis and opportunities for its modulation. *Medical news of north Caucasus*. 2018; 13:1.1

19. Kornienko EA. Modern views on the relationship of obesity and intestinal microbiotes. *Pediatr.* 2013; IV:3 ISSN 2079-7850.

УДК 615.281+616.345+577.115+612.1+616-056.52  
**ВЛИЯНИЕ ЛАКТУЛОЗЫ НА СОСТОЯНИЕ  
МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ЛИ-  
ПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ СИН-  
ДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ В СОЧЕ-  
ТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

Г.В. Григорук

*Ивано-Франковский национальный медицинский уни-  
верситет, кафедра общей практики (семейной меди-  
цины), физической реабилитации и спортивной ме-  
дицины., г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-7858-8444,  
e-mail: galina.grygoruk81@gmail.com*

**Резюме.** Распространенность синдрома раз-  
драженной кишки составляет от 12 до 35 %, а его  
наличие значительно снижает качество жизни и тре-  
бует значительных затрат на диагностику.

Существенными факторами риска развития  
синдрома раздраженной кишки, кроме недостаточного  
количества клетчатки в рационе, стрессов, воспа-  
ления, генетической предрасположенности также  
являются ожирение и нарушение микробиоты тол-  
стой кишки.

Цель исследования – изучить влияние лакту-  
лозы на состояние микрофлоры толстой кишки и  
показатели липидограммы у больных синдромом  
раздраженной кишки с запорами в сочетании с жи-  
рением.

Обследовано 42 больных с синдромом раз-  
драженной кишки с запорами на фоне ожирения,  
разделенных на две группы в зависимости от лече-  
ния. Больным первой группы (22 пациента) на фоне  
антигипертензивной, протиллипидемичной терапии и  
прокинетики назначали пребиотик лактулозу. Обсле-  
дованным второй группы (20 пациентов) применяли  
аналогичную терапию без пребиотика. Диагноз СРК  
устанавливали согласно Римским критериям – IV.  
Диагноз сопутствующей артериальной гипертензии  
подтверждали данными анамнеза, жалобами, изме-  
рением артериального давления и показателями его  
суточного мониторирования. Всем больным до и  
после лечения проводили бактериологическое иссле-  
дование содержимого толстой кишки, полученного с  
помощью толстого зонда, и определяли показатели  
липидного спектра крови.

Установлено, что курсовое назначение лак-  
тулозы несколько снижает уровень фирмикутов, не  
влияя на количество бифидобактерий, повышает  
содержание лактобактерий и через них улучшает  
некоторые показатели липидограммы.

**Ключевые слова:** синдром раздраженной  
кишки, микробиота, лактулоза, ожирение.

UDC 615.281+616.345+577.115+612.1+616-056.52  
**INFLUENCE OF LACTULOSIS ON THE GUT MI-  
CROBIOTA AND LIPID BLOOD SPECTRUM IN  
PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYN-  
DROME COMBINING WITH OBESITY**

G.V. Grygoruk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of General Practice (Family Medicine),  
Physical Rehabilitation and Sports Medicine,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-7858-8444,  
e-mail: galina.grygoruk81@gmail.com*

**Abstract.** The prevalence of irritable bowel syndrome is  
between 12% and 35%, and its presence significantly  
reduces the quality of life and requires significant cost of  
diagnosis.

Excessive risk factors for the development of irritable  
bowel syndrome, in addition to lack of fiber in the diet,  
stress, inflammation, genetic predisposition are obesity  
and a high body mass index. Along with the known  
mechanisms of developing a variant of the syndrome with  
constipation, an important role belongs to the violation of  
the microbiota of the colon.

The purpose of the study is to investigate the effect of  
lactulose on the state of the colon microflora and lipid  
profile of blood in patients with irritable bowel syndrome  
with constipation in combination with obesity.

**Materials and methods.** We examined 42 patients with  
irritable bowel syndrome with constipation on the back-  
ground of obesity, divided into two groups depending on  
treatment. Patients in the first group (22 patients) re-  
ceived prebiotic lactulose ("Dufalak") in addition to anti-  
hypertensive, anti-lipidemic therapy and prokinetics. The  
second group (20 patients) was treated with similar thera-  
py without prebiotics. Diagnosis of irritable bowel syn-  
drome was established according to Roman criteria - IV.  
The diagnosis of arterial hypertension was confirmed by  
data from anamnesis, complaints, blood pressure mea-  
surements and daily monitoring of blood pressure data. All  
patients had a bacteriological examination of the contents  
of the colon obtained using a thick probe before and after  
treatment. Indicators of the lipid spectrum of blood (total  
cholesterol, cholesterol of low and high density lipopro-  
tein, triacylglycerides were determined by the enzyme-  
colorimetric method for all patients.

**Results.** Under the influence of basic therapy, the pa-  
rameters of intestinal microbiota did not significantly  
change. Under the influence of complex treatment with  
the addition of lactulose to the base therapy, there was an  
increase in the amount of lactobacilli in 1,5 times. Inte-  
grated therapy with the inclusion of lactulose contributed  
to a decrease in the intestinal microbiota of clostridium  
and *St. aureus* in 1,3 times, *E. coli* in 1,2 times. Course of  
lactulose application also contributed to the reduction of  
*Candida* and *St. Epidermidis* in 1.2 times. Since microbial  
colon contamination is an important etiological factor  
affecting intestinal peristalsis, causing structural and  
functional reactions of enteral neurons, its improvement  
can be considered as one of the effects of lactulose.

The increase in the number of bifidobacteria and lactobacilli decreases the possibility of obesity and promotes lipid metabolism. Under the influence of the course of lactulose application, a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in the level of total cholesterol and cholesterol of low density lipoprotein and some increase in the level of cholesterol of high density lipoprotein in the absence of the dynamics of triacylglycerides was established.

**Conclusions.** It was established that the course of lactulose application slightly reduces the level of Firmicutes, without affecting the number of bifidobacteria, increases the number of lactobacilli and through them improves some indicators of lipidogram.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, microbiota, lactulose, obesity.

Стаття надійшла в редакцію 03.06.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.31.

УДК 616.329/33-002-053.2-036.22(477.83)

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ СЕРЕД ДІТЕЙ ЛЬВІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

М.І. Дац-Опока, Н.С. Косминіна, Л.Ф. Бура-Ярошевич, О.Р. Трутяк

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики, м. Львів, Україна,**ORCID ID: 0000-0002-2797-2462, ORCID ID: 0000-0003-0422-7002,**ORCID ID: 0000-0002-3244-2191, ORCID ID: 0000-0002-7777-9927,**e-mail: martadats@gmail.com*

**Резюме.** Метою дослідження було проаналізувати рівень захворюваності на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) серед дітей до 14 років у Львівській області.

Проведено ретроспективний аналіз епідеміології ГЕРХ серед дітей Львівської області у 2013-2016 роках.

Відповідно до результатів, спостерігається тенденція до зростання поширеності ГЕРХ серед дітей Львівської області – із 0,66 вип./1 тис.дит.нас. у 2013 році до 1,15 вип./1тис.дит.нас. у 2016 році (темپ приросту  $T_{пр}=+66,67\%$ ). Найвищий рівень загальної захворюваності як у Львівській області, так і у містах регіону спостерігався у 2015 році, а у сільській місцевості – у 2014 році.

Оцінюючи рівень поширеності ГЕРХ у розрізі районів Львівщини, встановлено, що найвищий рівень поширеності ГЕРХ серед всіх районів зареєстровано у Старосамбірському районі – 7,40 вип./1тис.дит.нас. (2014 р.), а серед міст – у м. Червоноград – 5,15 вип./1тис.дит.нас. (2016 р.). Найвищий рівень поширеності ГЕРХ як в цілому у Львівській області, так і у міських поселеннях регіону спостерігався у 2015 році – 1,19 вип./1тис.дит.нас. (480 випадків) та 1,25 вип./1тис.дит.нас. (196 випадків) відповідно. У сільській місцевості найвищий рівень поширеності ГЕРХ був у 2014 році – 1,20 вип./1тис.дит.нас. (292 випадки).

Захворюваність на ГЕРХ є вищою у дівчаток, ніж у хлопчиків протягом всіх років спостереження. У групі дітей 0-6 років захворюваність на ГЕРХ знижується, а у групі дітей 7-14 років – зростає.

Підсумовуючи, поширеність ГЕРХ серед дітей Львівської області зростає, що є більш вираженим у міських поселеннях. За останній аналізований рік найвищі рівні поширеності ГЕРХ реєструються на півночі та півдні області, найнижчі або відсутні – в центральних, західних та східних районах Львівщини.

«Територіями ризику», за показником поширення ГЕРХ, можна вважати: Старосамбірський, Сколівський, Сокальський, Буський райони Львівської області та м. Червоноград і м. Моршин. Рівень первинної захворюваності та поширеності ГЕРХ є вищим у дівчаток, ніж у хлопчиків. На всіх територіях Львівщини за усі роки спостереження вища захворюваність була у школярів порівняно з дошкільнятами.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, діти, Львівська область, епідеміологія

**Вступ.** Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у загальній популяції знаходиться в межах 20-40 % у США та Європі і 12 % у Бразилії [1, 2, 3, 4], а у дітей коливається, за даними різних авторів, від 2-4 % до 8,7-49 %, і показник щороку зростає [5]. Широка розповсюдженість ГЕРХ обумовлює значні фінансові витрати на діагностику та лікування цього захворювання. Наприклад, щорічно в США пацієнти, що страждають на печію, споживають різноманітних антацидних засобів на 900 млн. доларів [6].

Діагностика ГЕРХ у дітей ускладнюється наявністю ендоскопічно-негативної форми, яка часто розглядається як попередник ендоскопічно-позитивної ГЕРХ, відсутністю виражених клінічних симптомів у дитячому віці та наявністю естраєзофагеальних симптомів, які можуть маскувати перебіг ГЕРХ, що утруднює своєчасне встановлення діагнозу та призводить до гіпердіагностики деяких захворювань [7]

**Обґрунтування дослідження.** У сучасній науковій літературі інформації про захворюваність на

ГЕРХ серед дітей є обмаль. Зокрема, бракує даних про епідеміологію та структуру захворюваності на ГЕРХ серед дітей [5, 8]

**Мета дослідження.** Визначити і проаналізувати епідеміологію захворюваності на ГЕРХ серед дітей (0-14 р) Львівської області у розрізі районів.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз показників поширення та первинної захворюваності на ГЕРХ серед дітей Львівської області у 2013-2016 роках, за даними узагальненого звіту ф. № 12 «Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживають у районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу, за рік». Критерії включення: 1) діти віком 0-14 років, що проживали на момент виконання дослідження у м. Львів та Львівській області та мали діагностовану ГЕРХ, 2) добровільна інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: 1) діти, старші 14 років, 2) діти з інших областей України, 3) відмова від участі у дослідженні на будь-якому етапі. Усі діти

були поділені за статтю, віком та місцем проживання, а також за різними роками спостереження.

#### Результати дослідження та обговорення.

При статистичному аналізі захворюваності на ГЕРХ протягом 2013-2016 років прослідковується стійке зростання поширеності та первинної захворюваності на ГЕРХ серед дітей Львівської області – із 0,66 вип./1тис.дит.нас. у 2013 році до 1,15 вип./1тис.дит.нас. у 2016 році (температура приросту  $T_{пр} = +66,67\%$ ) (табл.1, рис.1).

Найбільше поширеність на ГЕРХ спостерігалася у 2015 році – 1,19 вип./1тис.дит.нас. (480 випадків) та 1,25 вип./1тис.дит.нас. (196 випадків) відповідно. Найбільше зростання даного показника було у міських поселеннях:  $T_{пр місто} = +220,93\%$  проти  $T_{пр село} = +26,25\%$  відповідно. Серед хворих, які проживають у сільській місцевості, найвищий рівень поширеності ГЕРХ був у 2014 році – 1,20 вип./1тис.дит.нас. (292 випадки).

Таблиця 1.

#### Показники поширення та первинної захворюваності на ГЕРХ у дітей Львівської області за 2013-2016 роки

Території	Показники	2013		2014		2015		2016	
		абс. дані	на 1 тис. дит. нас.	абс. дані	на 1 тис. дит. нас.	абс. дані	на 1 тис. дит. нас.	абс. дані	на 1 тис. дит. нас.
Сільська місцевість	Пошир.	195	0,80	292	1,20	284	1,15	251	1,01
	Захвор.	159	0,65	196	0,80	121	0,49	98	0,39
Міські поселення	Пошир.	65	0,43	171	1,11	196	1,25	219	1,38
	Захвор.	25	0,16	82	0,53	74	0,47	51	0,32
Львівська область	Пошир.	260	0,66	463	1,16	480	1,19	470	1,15
	Захвор.	184	0,46	278	0,70	195	0,48	149	0,36

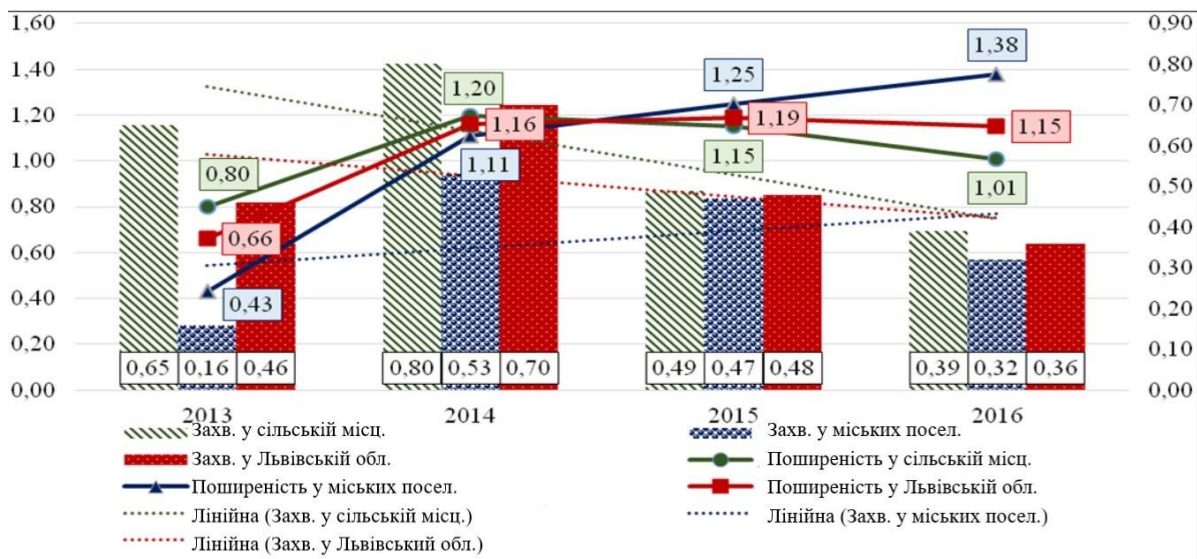


Рис. 1. Рівні поширення та первинної захворюваності ГЕРХ у дітей Львівської області протягом 2013-2016 років (на 1 тис. дит. нас.)

Найвищий рівень первинної захворюваності в усій області спостерігався у 2014 році. Порівнюючи показники захворюваності на міських та сільських територіях було встановлено, що первинна захворюваність на ГЕРХ протягом аналізованого періоду була вищою у сільській місцевості, тоді як поширеність ГЕРХ у 2015 і 2016 роках була вищою у міських поселеннях – 1,25 вип./1тис.дит.нас. та 1,38 вип./1тис.дит.нас., відповідно. За рівнем первинної захворюваності на ГЕРХ з 2015 року наявний поступовий спад захворюваності як в цілому по області, так і в сільській місцевості:  $T_{пр обл.} = -21,74\%$  та  $T_{пр село} = -40,00\%$ . Тоді як у міських

поселеннях наявна тенденція до зростання вперше зареєстрованих випадків ГЕРХ за 4 роки спостереження:  $T_{пр місто} = +100,00\%$ .

Оцінюючи структурний рівень поширеності ГЕРХ районів Львівщини (табл.2), встановлено, що найвищий показник зареєстровано у Старосамбірському районі – 7,40 вип./1тис.дит.нас. (2014 р.), серед міст – у м.Червоноград – 5,15 вип./1тис.дит.нас. (2016 р.). Слід зауважити, що дані території мали високі показники кожного року протягом періоду спостереження. Високі показники (вище середньообласних показників – 1,15-1,19 вип./1тис.дит.нас.) поширеності протягом кількох років ще були у Бусь-

кому (2,04-2,34 вип./1тис.дит.нас.), Жовківському (1,69-2,06 вип./1тис.дит.нас.) та Сокальському (1,84-2,60 вип./1тис.дит.нас.) районах і м. Львів (1,17-1,28 вип./1тис.дит.нас.) та м. Моршин (1,40-2,84 вип./1тис.дит.нас.). Аналізуючи окремо кожний рік спостереження, можна виділити такі території із найвищими показниками поширеності ГЕРХ: у 2013 році – Старосамбірський, Сколівський, Самбірський, Буський та Сокальський райони, м. Червоноград та м. Моршин; у 2014 році – Старосамбірський, Сколівський, Жидачівський, Жовківський, Буський та Сокальський райони, м. Червоноград та м. Моршин; у 2015 році – Старосамбірський, Сколівський, Буський, Сокальський, Бродівський та Жовківський райони, м. Червоноград та м. Моршин; у 2016 році – Сколівський, Кам'яно-Бузький, Сокальський, Буський, Жовківський райони, м. Червоноград, м. Моршин та м. Львів. Враховуючи загальну тенденцію до зростання

та високі показники поширеності ГЕРХ, можна виділити так звані «території ризику», за показником поширення ГЕРХ: Старосамбірський, Сколівський, Сокальський, Буський райони та м. Червоноград і м. Моршин.

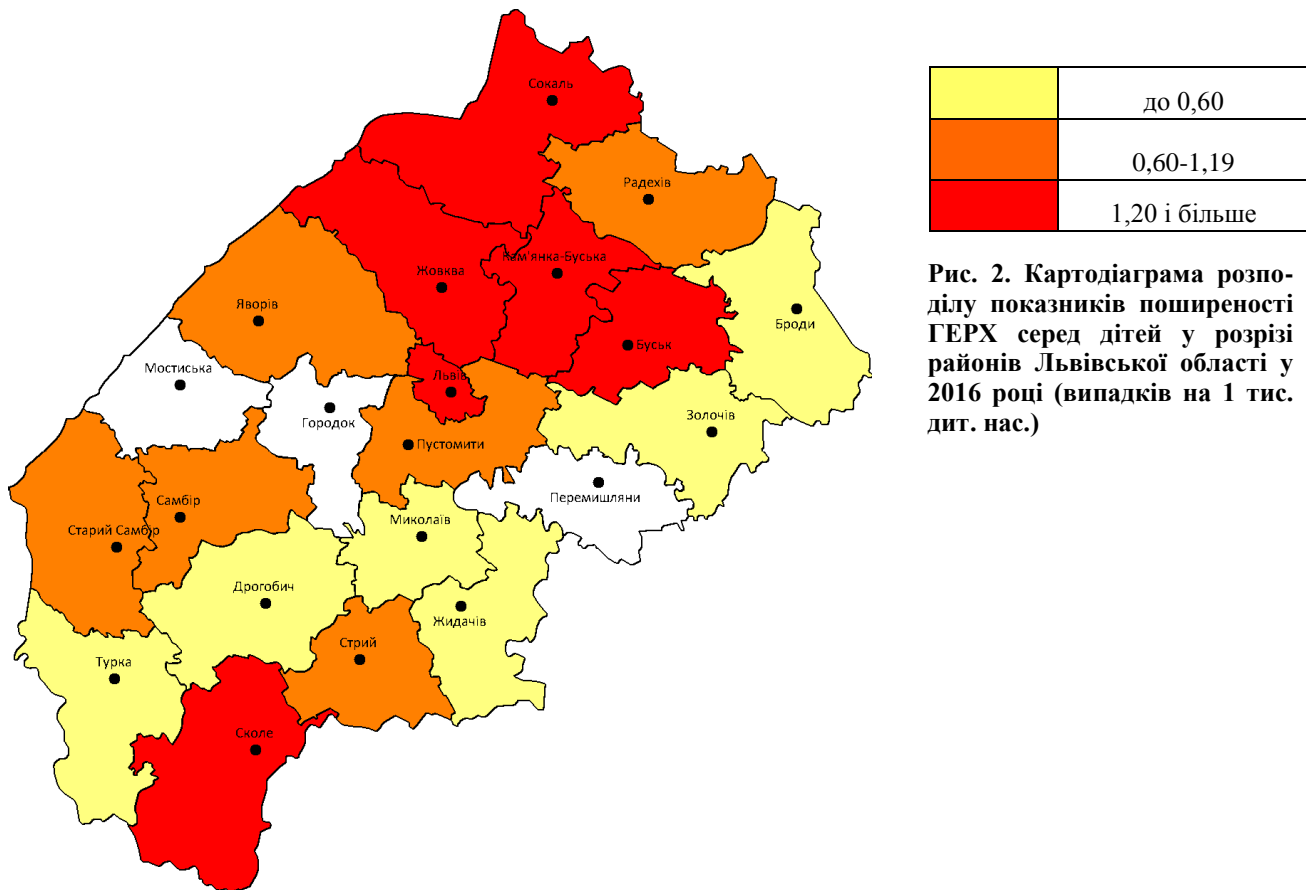
Найнижчі показники поширеності ГЕРХ серед дітей відмічались у Городоцькому, Миколаївському, Перемишлянському та Стрийському районах. У Мостиському районі та м. Трускавець і м. Стрий не було зареєстровано жодного випадку ГЕРХ впродовж 4-х років спостереження.

За даними картодіаграми (рис. 2), найвищі рівні поширеності ГЕРХ за 2016 рік реєструються на півночі та півдні області, найнижчі або відсутні взагалі – в центральних, західних та східних регіонах Львівської області.

Таблиця 2.

## Рівні поширення ГЕРХ серед дітей у розрізі районів Львівської області впродовж 2013-2016 років

Території	Абсолютні дані				Випадків на 1 тис. дит. нас.			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
Райони								
Бродівський	6	2	21	6	0,59	0,20	2,07	0,59
Буський	9	16	20	19	1,15	2,04	2,50	2,34
Городоцький	2	2	0	0	0,18	0,18	0	0
Дрогобицький	1	4	5	6	0,08	0,32	0,40	0,47
Жидачівський	1	27	1	5	0,10	2,59	0,10	0,48
Жовківський	14	40	34	34	0,73	2,06	1,71	1,69
Золочівський	3	3	4	6	0,27	0,27	0,36	0,54
Кам.-Бузький	1	7	5	28	0,10	0,72	0,51	2,80
Миколаївський	0	1	3	3	0	0,09	0,28	0,27
Перемишлянський	1	1	1	0	0,16	0,16	0,16	0
Пустомитівський	18	23	16	18	0,98	1,22	0,83	0,91
Радехівський	0	4	4	7	0	0,49	0,49	0,85
Самбірський	21	7	8	11	1,22	0,41	0,46	0,63
Сколівський	32	32	28	28	3,48	3,45	2,97	2,97
Сокальський	17	28	31	40	1,11	1,84	2,02	2,60
Ст. Самбірський	69	91	81	12	5,62	7,40	6,53	0,97
Стрийський	0	1	2	5	0	0,10	0,20	0,48
Турківський	0	0	4	4	0	0	0,38	0,39
Яворівський	0	3	16	19	0	0,13	0,67	0,79
Разом райони	195	292	284	251	0,80	1,20	1,15	1,01
Міста								
Львів	38	124	122	141	0,36	1,17	1,12	1,28
Борислав	0	3	2	2	0	0,49	0,33	0,33
Дрогобич	0	1	5	5	0	0,08	0,37	0,37
Моршин	1	2	2	2	1,40	2,84	2,79	2,84
Новий Розділ	1	0	2	5	0,22	0	0,46	1,16
Червоноград	25	41	63	64	2,08	3,38	5,11	5,15
Разом міста	65	171	196	219	0,43	1,11	1,25	1,38
Разом Львівська обл.	260	463	480	470	0,66	1,16	1,19	1,15



**Рис. 2.** Картодіаграма розподілу показників поширеності GERX серед дітей у розрізі районів Львівської області у 2016 році (випадків на 1 тис. дит. нас.)

Високі рівні первинної захворюваності на GERX у дітей протягом кількох років реєструвались у Старосамбірському (5,62-7,40 вип./1тис.дит.нас.), Сколівському (2,01-2,48 вип./1тис.дит.нас.), Пустомитівському (0,60-0,96 вип./1тис.дит.нас.), Жовківському (0,63-0,88 вип./1тис.дит.нас.) районах та м. Червоноград (1,05-1,87 вип./1тис.дит.нас.) (табл. 3).

Майже у всіх районах області спостерігається тенденція до зниження реєстрації випадків первинного GERX, окрім Кам'янка-Бузького ( $T_{пр}=+1000$  %), Стрийського ( $T_{пр}=+190$  %), Турківського ( $T_{пр}=+105,26$  %) районів та м. Новий Розділ ( $T_{пр}=+213,64$  %), в яких є тенденція до зростання.

У 2013 році територіями, де зареєстровано перевищення середньообласного показника GERX, були Старосамбірський, Сколівський, Пустомитівський та Самбірський райони і м. Моршин та м. Червоноград; у 2014 році – Старосамбірський, Сколівський, Буський, Пустомитівський та Жовківський райони і м. Червоноград та м. Моршин; у 2015 році – Старосамбірський, Сколівський, Бродівський та Буський райони і м. Червоноград; у 2016 році – Сколівський, Кам'янка-Бузький, Сокальський, Пустомитівський та Старосамбірський райони і м. Червоноград та м. Новий Розділ. Враховуючи високі показники первинної захворюваності впродовж кількох років та тенденції до їх зростання, за даним показником можна виділити

такі «території ризику»: Старосамбірський, Сколівський, Сокальський райони та м. Червоноград.

Найнижчі показники первинної захворюваності на GERX були зареєстровані у Городоцькому, Миколаївському, Перемишлянському, Радехівському, Стрийському та Яворівському районах. У Мостиському районі та м. Трускавець і м. Стрий за період 2013-2016 роки не було зафіксовано жодного випадку первинної захворюваності на GERX (табл. 3).

За даними картодіаграми (рис. 3), найвищі рівні первинної захворюваності на GERX у 2016 році реєструються на півночі, півдні області та у Пустомитівському та Миколаївському районах, найнижчі або відсутні взагалі – в західних та східних районах Львівщини.

Аналізуючи гендерні особливості розподілу GERX у дітей Львівської області впродовж 2013-2016 років, виявлено вищий рівень патології серед дівчат у порівнянні з хлопчиками.

За показником співвідношення, рівень поширеності GERX серед дівчат був в 1,05-1,37 рази вищим, ніж у хлопців і у міських поселеннях, і у сільській місцевості в усі роки спостереження, окрім 2014 року, коли ця патологія у хлопчиків, що проживають у містах, була вищою в 1,12 рази, ніж у дівчат.

Таблиця 3.

## Рівень первинної захворюваності на ГЕРХ серед дітей у розрізі районів Львівської області впродовж 2013-2016 років

Території	Абсолютні дані				Випадків на 1 тис. дит. нас.			
	2013	2014	2015	2016	2013	2014	2015	2016
<b>Райони</b>								
Бродівський	6	1	19	2	0,59	0,10	1,87	0,20
Буський	5	8	6	2	0,64	1,02	0,75	0,25
Городоцький	2	0	0	0	0,18	0	0	0
Дрогобицький	1	3	1	1	0,08	0,24	0,08	0,08
Жидачівський	1	5	1	4	0,10	0,48	0,10	0,39
Жовківський	12	17	1	5	0,63	0,88	0,05	0,25
Золочівський	3	2	1	2	0,27	0,18	0,09	0,18
Кам.-Бузький	1	4	0	14	0,10	0,41	0	1,40
Миколаївський	0	1	2	0	0	0,09	0,18	0
Перемишлянський	1	0	1	0	0,16	0	0,16	0
Пустомитівський	18	18	2	12	0,98	0,96	0,10	0,60
Радехівський	0	2	4	2	0	0,24	0,49	0,24
Самбірський	12	6	4	6	0,70	0,35	0,23	0,34
Сколівський	22	23	19	19	2,39	2,48	2,01	2,01
Сокальський	6	12	6	12	0,39	0,79	0,39	0,78
Ст. Самбірський	69	91	42	6	5,62	7,40	3,38	0,48
Стрийський	0	0	1	3	0	0	0,10	0,29
Турківський	0	0	2	4	0	0	0,19	0,39
Яворівський	0	3	9	4	0	0,13	0,38	0,17
Разом райони	159	196	121	98	0,65	0,80	0,49	0,39
<b>Міста</b>								
Львів	10	60	44	33	0,10	0,56	0,41	0,30
Борислав	0	1	1	1	0	0,16	0,16	0,16
Дрогобич	0	1	4	1	0	0,08	0,30	0,07
Моршин	1	1	0	0	1,40	1,42	0	0
Новий Розділ	1	0	2	3	0,22	0	0,46	0,69
Червоноград	13	19	23	13	1,08	1,57	1,87	1,05
Разом міста	25	82	74	51	0,16	0,53	0,47	0,32
Разом Львівська обл.	184	278	195	149	0,46	0,70	0,48	0,36

Показник динаміки цього показника в обох гендерних групах є додатним, що свідчить про тенденцію до зростання за 4 аналізованих роки. Темп приросту поширеності ГЕРХ упродовж 2013-2016 рр. у сільській місцевості був у 2,45 рази вищим у дівчат, ніж у хлопчиків, а у міських поселеннях – незначно вищим у хлопчиків: +229,63 % проти 224,14 % відповідно.

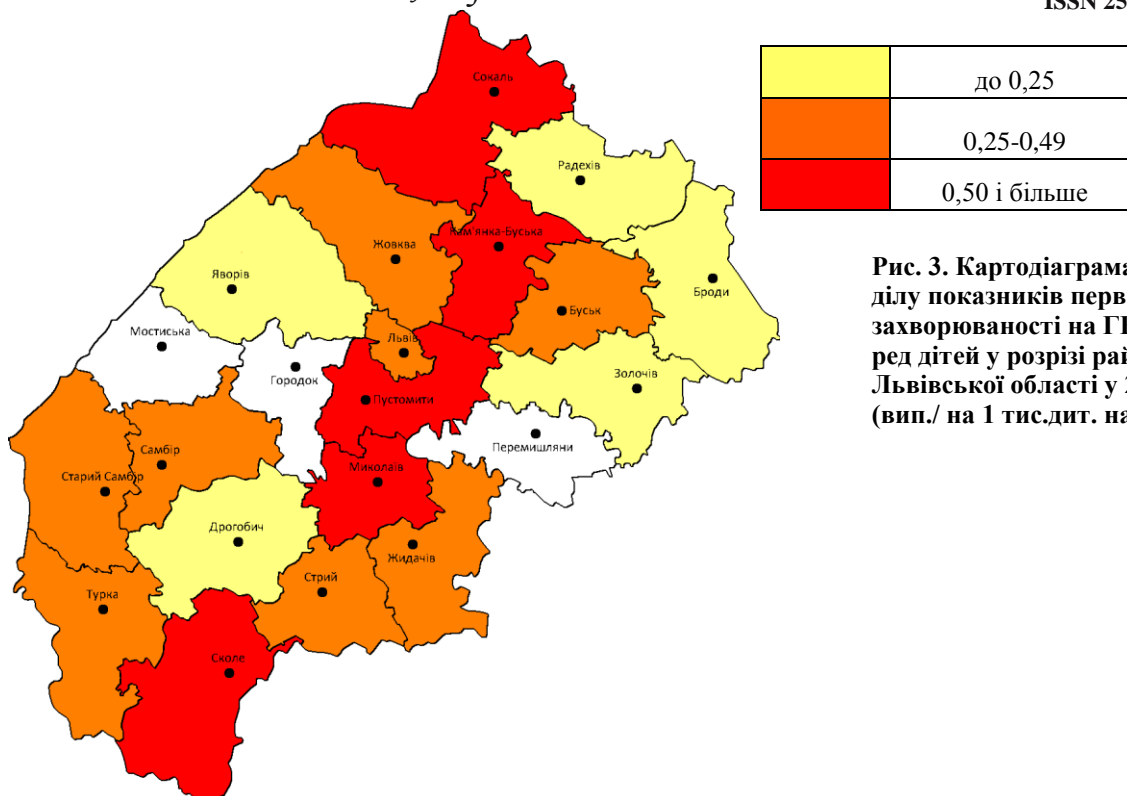
Рівень первинної захворюваності на ГЕРХ також є вищим у дівчат, ніж у хлопчиків протягом 4-х років спостереження. Коефіцієнт співвідношення дівчат/хлопчиків був у межах від 1,12 (міські поселення 2015 р.) до 1,58 (міські поселення 2013 р.).

Причому, якщо в сільській місцевості цей показник зростає – від 1,14 у 2013 р. до 1,53 у 2016 р., що свідчить про більш інтенсивні зміни рівня первинної захворюваності у дівчат, ніж у хлопців на цій території, то у міських поселеннях навпаки – є зниження цього показника: від 1,58 у 2013 р. до 1,19 у 2016 р., що свідчить про нівелювання гендерної ознаки за рівнем первинної захворюваності на ГЕРХ у містах у 2015-2016 роках.

Загальна тенденція рівня первинної захворюваності на ГЕРХ за 4 роки у Львівській області є негативна і більш виражена (у 1,8 рази) у хлопчиків, ніж у дівчат. Це пов'язано із тенденцією до зниження цього показника у сільській місцевості:  $T_{\text{прхл.}} = -48,86\%$ ,  $T_{\text{прдівч.}} = -31,00\%$ . Проте, у міських поселеннях в обох групах відбувається значне зростання захворюваності на ГЕРХ:  $T_{\text{прхл.}} = +137,5\%$ ,  $T_{\text{прдівч.}} = +76,92\%$ .

Аналіз внутрішньообласного розподілу поширеності ГЕРХ виявив високі рівні захворюваності впродовж 2013-2016 років одночасно у хлопчиків і дівчат у Старосамбірському, Сколівському, Сокальському, Буському та Жовківському районах, м. Львові та м. Червонограді (табл. 4).

Також, високі рівні поширеності ГЕРХ виявлено серед хлопчиків у м. Новий Розділ, а серед дівчат – у м. Моршин, причому у протилежній статі у цих містах захворюваність була відсутня (хлопчики м. Моршин) або реєструвались поодинокі випадки (дівчата м. Новий Розділ).



**Рис. 3. Картодіаграма розподілу показників первинної захворюваності на GERX серед дітей у розрізі районів Львівської області у 2016 році (вип./ на 1 тис.дит. нас.)**

**Таблиця 4**  
**Розподіл за статтю поширеності GERX серед дітей у розрізі районів Львівської області впродовж 2013-2016 років (випадків на 1тис. дітей відповідної групи)**

Територія	Хлопчики					Дівчата				
	2013	2014	2015	2016	T <sub>пр</sub>	2013	2014	2015	2016	T <sub>пр</sub>
Бродівський	0,39	0,19	1,34	0,19	-51,28	0,81	0,2	2,81	0,99	22,22
Буський	1,49	2,44	3,4	3,36	125,50	0,79	1,53	1,53	1,26	59,49
Городоцький	0,17	0,17	0	0	-100,0	0,18	0,17	0	0	-100,00
Дрогобицький	0,16	0,47	0,47	0,46	187,50	0	0,16	0,32	0,47	193,75
Жидачівський	0,19	1,85	0	0,54	184,21	0	3,39	0,2	0,39	-88,50
Жовківський	0,61	1,78	1,47	1,65	170,49	0,84	2,25	1,93	1,71	103,57
Золочівський	0,18	0,17	0,35	0,51	183,33	0,37	0,37	0,36	0,54	45,95
Кам.-Бузький	0,2	0	0	2,08	940,00	0	1,48	1,05	3,55	139,86
Миколаївський	0	0	0,18	0,18		0	0,19	0,37	0,37	94,74
Перемишлянський	0,31	0,31	0	0	-100,0	0	0	0,32	0	
Пустомитівський	0,83	0,91	0,6	0,69	-16,87	1,09	1,49	1,06	1,15	5,50
Радехівський	0	0,72	0,47	0,23	-68,06	0	0,25	0,5	1,47	488,00
Самбірський	1,85	0,33	0,99	0,97	-47,57	1,73	0,87	0,35	0,85	-50,87
Сколівський	2,32	2,28	2,27	2,24	-3,45	4,64	4,55	3,66	3,62	-21,98
Сокальський	1,16	1,92	1,9	2,25	93,97	1,07	1,73	2,12	2,88	169,16
Старосамбірський	5,26	6,96	5,5	0,78	-85,17	5,98	7,72	7,52	1,13	-81,10
Стрийський	0	0	0	0		0	0,2	0,41	1	400,00
Турківський	0	0	0,56	0,18		0	0	0,2	0,58	
Яворівський	0	0	0,49	0,56		0	0,26	0,86	1,02	292,31
Львів	0,44	1,37	1,19	1,39	215,91	0,3	0,99	1,12	1,24	313,33
Борислав	0	0,65	0,32	0	-100,0	0	0,33	0,32	0,64	93,94
Дрогобич	0	0	0,15	0,44		0	0,15	0,59	0,29	93,33
Моршин	0	0	0	0		2,75	5,62	5,56	5,51	100,36
Новий Розділ	0,43	0	0,86	1,28	197,67	0	0	0	0,93	
Червоноград	1,3	2,56	3,79	4,21	223,85	2,85	4,12	6,36	5,98	109,82

Найнижчі рівні за даним показником у обох статей були зареєстровані у Городоцькому, Миколаївському, Перемишлянському, Турківському районах, м. Борислав і м. Дрогобич. Жодного випадку загальної захворюваності на ГЕРХ серед обох груп за статтю не було діагностовано у Мостиському районі, м. Стрий та м. Трускавець, окрім того ще серед хлопчиків – у Стрийському районі та м. Моршин. Тоді як серед дівчат випадки поширення ГЕРХ реєструвались у решті серед всіх наведених районів.

Високі показники динаміки (темп приросту більше + 100 %) одночасно у обох групах за статтю мали місце і серед районів з тривалим високим рівнем захворюваності (Жовківський, Сокальський, м. Львів, м. Червоноград), і серед районів із низьким рівнем (Дрогобицький район), або високим тільки у 2016 році (Кам'янка-Бузький район).

Окрім того, значні тенденції до зростання показника поширення ГЕРХ були у хлопчиків Жидачівського, Золочівського районів та м. Новий

Розділ. Серед дівчат ці показники були високими у Радехівському, Стрийському, Яворівському районах та м. Моршин. Дані тенденції були характерні для районів із низькими показниками поширеності ГЕРХ та міст із високими показниками.

Значний від'ємний приріст цього показника серед хлопчиків і дівчат реєструвався у Городоцькому районі, виключно серед хлопчиків – у Перемишлянському районі та м. Борислав. Зниження загальної захворюваності на ГЕРХ у хлопчиків при зростанні її у дівчат було у Бродівському, Пустомитівському, Радехівському районах та м. Борислав. Навпаки, зниження її у дівчат при зростанні у хлопчиків відбувалось лише у Жидачівському районі.

За показниками первинної захворюваності на ГЕРХ високі її рівні впродовж 4-х аналізованих років одночасно у обох групах за статтю спостерігались у Сколівському та Старосамбірському районах, м. Львів та м. Червоноград (табл. 5).

Таблиця 5

**Розподіл за статтю первинної захворюваності на ГЕРХ серед дітей у розрізі районів Львівської області упродовж 2013-2016 років (випадків на 1 тис. дітей відповідної групи)**

Територія	Хлопчики					Дівчата				
	2013	2014	2015	2016	T <sub>пр</sub>	2013	2014	2015	2016	T <sub>пр</sub>
Бродівський	0,39	0,19	1,34	0	-100,00	0,81	0	2,41	0,4	-50,62
Буський	0,74	1,47	0,73	0,48	-35,14	0,52	0,51	0,76	0	-100,00
Городоцький	0,17	0	0	0	-100,00	0,18	0	0	0	-100,00
Дрогобицький	0,16	0,31	0	0	-100,00	0	0,16	0,16	0,16	0,00
Жидачівський	0,19	0,18	0	0,54	184,21	0	0,8	0,2	0,2	-75,00
Жовківський	0,4	0,69	0	0,19	-52,50	0,84	1,02	0,1	0,3	-64,29
Золочівський	0,18	0,17	0,17	0,17	-5,56	0,37	0,18	0	0,18	-51,35
Кам.-Бузький	0,2	0	0	1,33	565,00	0	0,85	0	1,46	
Миколаївський	0	0	0,18	0		0	0,19	0,18	0	
Перемишлянський	0,31	0	0	0	-100,00	0	0	0,32	0	
Пустомитівський	0,83	0,61	0,1	0,4	-51,81	1,09	1,27	0,11	0,84	-22,94
Радехівський	0	0,24	0,47	0	-100,00		0,25	0,5	0,49	96,00
Самбірський	1,01	0,33	0,66	0,49	-51,49	1,04	0,69	0	0,51	-50,96
Сколівський	2,1	1,66	1,65	1,63	-22,38	2,65	3,25	2,37	2,34	-11,70
Сокальський	0,52	0,89	0,38	0,63	21,15	0,27	0,67	0,4	0,92	240,74
Старосамбірський	5,26	6,96	3,14	0,31	-94,11	5,98	7,72	3,59	0,65	-89,13
Стрийський	0	0	0	0		0	0	0,2	0,6	
Турківський	0	0	0,19	0,18		0	0	0,2	0,58	
Яворівський	0	0	0,32	0,16		0	0,26	0,43	0,17	-34,62
Львів	0,09	0,59	0,44	0,31	244,44	0,1	0,56	0,39	0,31	210,00
Борислав	0	0	0,32	0		0	0,33	0	0,32	
Дрогобич	0	0	0,15	0		0	0,15	0,44	0,15	0,00
Моршин	0	0	0	0		2,75	2,81	0	0	-100,00
Новий Розділ	0,43	0	0,86	0,43	0,00	0	0	0	0,93	
Червоноград	0,65	1,12	1,26	0,94	44,62	1,51	1,98	2,45	1,13	-25,17

Виключно у хлопчиків цей показник був більше середнього у Буському, Самбірському районах та м. Новий Розділ, тільки у дівчат – у Пустомитівському районі та м. Моршин.

Мінімальні рівні первинної захворюваності на ГЕРХ у обох групах за статтю були у Городоцькому, Дрогобицькому, Жовківському, Золочівському, Миколаївському, Перемишлянському, Турківському та Яворівському районах, м. Борислав та м. Дрогобич. У Стрийському районі та м. Моршин не було за-

реєстровано жодного випадку за цим показником серед хлопчиків, тоді як серед дівчат первинна захворюваність реєструвалась у всіх наведених територіях Львівської області.

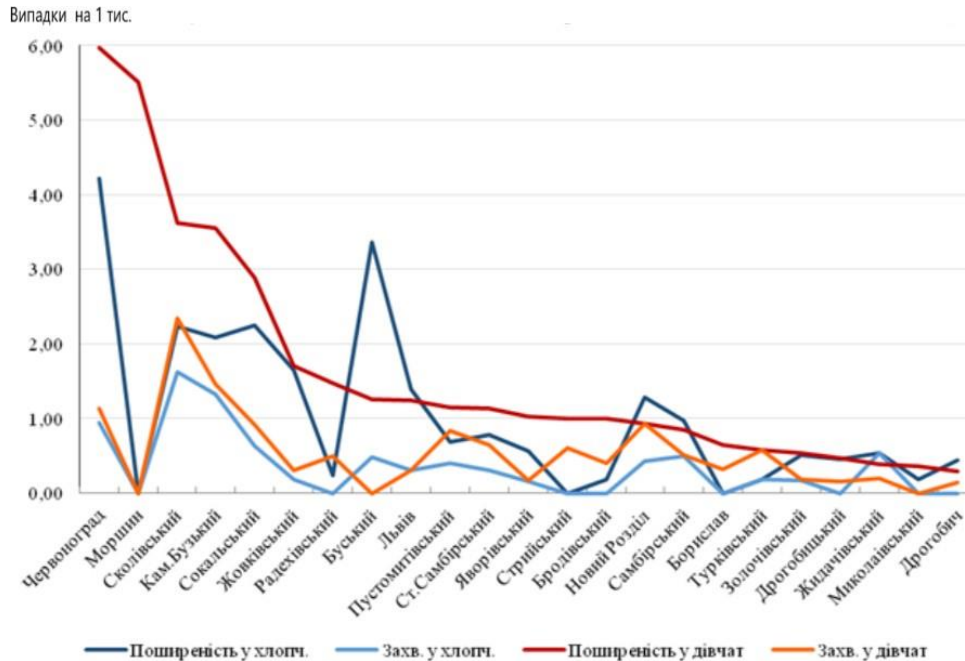
Значна позитивна динаміка первинної захворюваності на ГЕРХ при темпі приросту більше +100 % спостерігалась у хлопчиків Жидачівського та Кам'янка-Бузького районів, у дівчат Сокальського району та у обох групах дітей м. Львова. Від'ємна динаміка цього показника (-100 %) мала місце у хлоп-

чиків Бродівського, Дрогобицького, Перемишлянського, Рахівського районів, у дівчат Буського району та м. Моршин, у обох цих групах у Городецькому районі.

Різонаправлені показники були на трьох територіях: у Рахівському районі – при зростанні захворюваності у дівчат захворюваність у хлопчиків знижувалась; у Жидачівському районі та м. Червоноград – навпаки, при зростанні показників у хлопчиків у дівчат відбувалось зниження. На решті територій показники первинної захворюваності на ГЕРХ або

суттєво не змінювались, або мали незначну тенденцію до зниження рівня.

За показником 2016 року (рис. 4), встановлено, що майже у всіх районах поширеність та первинна захворюваність на ГЕРХ у дівчат є вищою, ніж у хлопців. Окрім районів Буського, Самбірського, Жидачівського та міст Львів, Дрогобич та Новий Розділ, де показник поширення був вищим у хлопчиків, ніж у дівчат. За показником первинної захворюваності, лише у двох районах була така ж ситуація: Буський і Жидачівський.



**Рис. 4. Розподіл за статтю поширення та первинної захворюваності на ГЕРХ серед дітей у розрізі районів Львівської області у 2016 році (випадків на 1 тис. дітей відповідної статі та території)**

Найвищі рівні поширення ГЕРХ у обох групах за статтю були у м. Червонограді. Серед дівчат дуже високі рівні поширення були у м. Моршин, Сколівському та Кам'янка-Бузькому районах. Причому у останньому районі такий високий рівень реєструвався тільки у 2016 році. Серед хлопчиків високі рівні поширення ГЕРХ спостерігались у Буському, Сокальському, Кам'янка-Бузькому та Сколівському районах.

За показником первинної захворюваності, високі значення були у хлопчиків і дівчат Сколівського, Кам'янка-Бузького районів та м. Червоноград.

При аналізі розподілу захворюваності на ГЕРХ за віковими групами встановлено, що на всіх територіях Львівщини та в усі роки спостереження вища захворюваність була у школярів, ніж у дітей дошкільного віку: коефіцієнт співвідношення при загальній захворюваності був у межах від 1,91 (2013 рік) до 4,95 (2016 рік); при первинній – від 1,19 (2013 рік) до 3,80 (2016 рік). Більш виражена різниця між віковими групами була у дітей міських поселень у порівнянні з сільськими. Загалом спостерігається тенденція до зниження захворюваності на ГЕРХ у

групі дітей 0-6 років та тенденція до зростання у групі дітей 7-14 років. Однак у міських поселеннях є виражена тенденція до зростання у всіх вікових групах.

Середній відсоток моніторингу дітей із ГЕРХ становив від 48,46±3,10 % у 2013 році до 77,45±1,93 % у 2016 році (табл.9). Частка моніторингу дітей із ГЕРХ була у 1,25-2,32 рази вищою у містах, ніж у сільській місцевості. У повному обсязі (100 %) моніторингу даної нозології серед дітей за 4 роки спостерігалось лише у м. Моршин, у більшості років – у Дрогобицькому, Миколаївському, Перемишлянському, Яворівському районах та м. Дрогобич.

До районів із відносно високими показниками моніторингу (більше 80%) протягом більшості років можна віднести Буський, Золочівський, Сокальський райони, м. Львів та м. Червоноград.

Зіставивши дані картодіаграми моніторингу ГЕРХ за 2016 рік (рис. 5) із картодіаграмою поширеності ГЕРХ (рис. 2) та врахувавши результати вищеведеного аналізу, можна визначити несприятливі території щодо подальшого прогнозу росту захворюваності на ГЕРХ серед дітей.

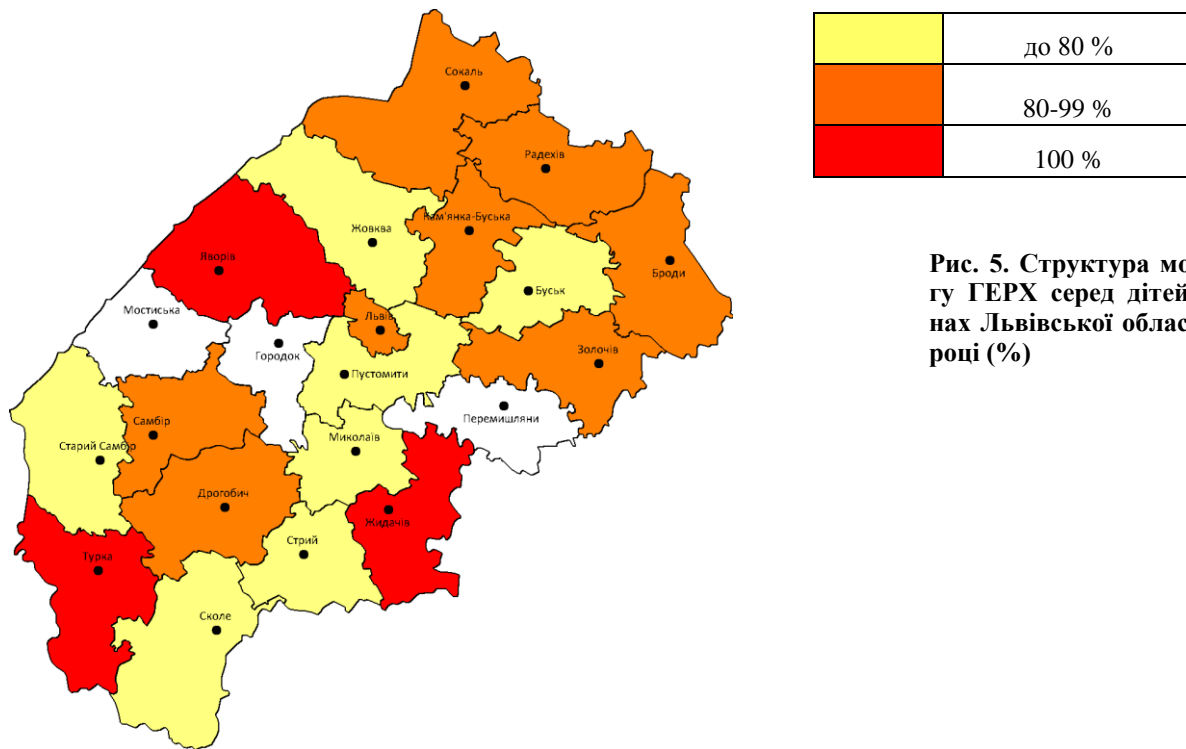


Рис. 5. Структура моніторингу ГЕРХ серед дітей у районах Львівської області у 2016 році (%)

До таких територій належать: Сколівський, Буський та Жовківський райони, оскільки у них, при загальній тенденції до зростання за 4 роки та високих рівнях захворюваності у 2016 році, спостерігаються низькі рівні моніторингу ГЕРХ. Територіями підвищеного ризику можна вважати Старосамбірський, Сокальський та Кам'янка-Бузький райони. До територій відносного благополуччя можна віднести Турківський, Яворівський та Миколаївський райони.

Результати нашого дослідження збігаються зі світовими даними щодо стрімкого зростання захворюваності та поширення ГЕРХ [5], в тому числі і серед дитячого населення [7]. Рівень первинної та загальної захворюваності на ГЕРХ є вищим у дівчат порівняно з хлопцями протягом даних 4-х років спостереження, що співпадає з результатами інших досліджень [5]. Крім того, було виявлено, що серед дітей шкільного віку захворюваність на ГЕРХ була вищою, ніж серед дошкільнят.

#### Висновки:

1. Тенденція до зростання загальної захворюваності на ГЕРХ серед дітей є більш вираженою у міських поселеннях.
2. За показником поширення ГЕРХ так званими «територіями ризику» можна вважати: Старосамбірський, Сколівський, Сокальський, Буський райони та м. Червоноград і м. Моршин.
3. Рівень первинної захворюваності та поширеності ГЕРХ є вищим у дівчат у порівнянні з хлопчиками впродовж 4-х років спостереження.
4. На всіх територіях Львівщини та в усі 4 роки спостереження вища захворюваність виявлялась у школярів порівняно з дітьми дошкільного віку.

#### References:

1. Aliannejad R, Karbasi A, Ghanei M, Sanamy M, Alaeddini F, Harandi A. Frequency distribution of gastro esophageal reflux disease in inhalation injury: A historical cohort study. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015; 20(7):636.
2. Overview | Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. Nice.org.uk. 2019, [cited 02 May 2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1>
3. Esposito C, Roberti A, Escolino M, Cerulo M, Settini A, Farina A et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2015; 1.
4. Santos T, Burgos M, Lemos M, Cabral P. Clinical and nutritional aspects in obese women during the first year after ROUX-EN-Y gastric bypass. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2015; 28(1):56-60.
5. Zubaryenko OV, Kravchenko TYU. Cuchacnyy pohlyad na hactroezofahealnu refluycnu khvorobu u ditey. *Perynatolohiya i pediatriya*. 2013; 1(53):114-122.
6. Gastro-oesophageal reflux in children and young people. *The Pharmaceutical Journal*. 2014.
7. Zubarenko OV, Kravchenko TYU, Locyeva KO. Hactroezofahealna refluycna khvoroba u ditey: cuchacnyy pohlyad na patohenez i kliniku. *Zdorovya dytyny*. 2012; 1(36).
8. de Benedictis F, Bush A. Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Archives of Disease in Childhood*. 2017; archdischild-2017-312890.

УДК 616.329 / .33-002-053.2-036.22 (477.83)

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ СРЕДИ ДЕТЕЙ  
ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ**М.И. Дац-Опока, Н.С. Космынина,  
Л.Ф. Бура-Ярошевич, Е.Р. Трутяк*Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого, кафедра пропедевтики  
педиатрии и медицинской генетики,  
г. Львов, Украина,*

ORCID ID: 0000-0002-2797-2462,

ORCID ID: 0000-0003-0422-7002,

ORCID ID: 0000-0002-3244-2191,

ORCID ID: 0000-0002-7777-9927

e-mail: martadats@gmail.com

**Резюме.** Целью исследования было проанализировать уровень заболеваемости гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) среди детей до 14 лет во Львовской области.

Проведен ретроспективный анализ эпидемиологии ГЭРБ среди детей Львовской области в 2013-2016 годах.

Согласно результатам, наблюдается тенденция к росту общей заболеваемости ГЭРБ среди детей Львовской области – с 0,66 случаев на 1000 детского населения в 2013 году до 1,15 сл. / 1тис.дет.нас. в 2016 году (темп прироста  $T_{pr} = + 66,67\%$ ). Самый высокий уровень общей заболеваемости как в целом во Львовской области, так и в городах региона наблюдался в 2015 году – 196 случаев. В сельской местности высокий уровень ГЭРБ был в 2014 году – 292 случая.

Самый высокий уровень ГЭРБ зарегистрировано в Старосамборском районе – 7,40 сл. / 1тис.дет.нас. (2014), а среди городов – в г. Червоноград – 5,15 сл. / 1тис.дет.нас. (2016). Заболеваемость на ГЭРБ выше у девушек, чем у мальчиков на протяжении всех лет наблюдения. В группе детей 0-6 лет заболеваемость ГЭРБ снижается, а в группе детей 7-14 лет – растет.

Подытоживая, общая заболеваемость ГЭРБ среди детей Львовской области растет, что более выражено в городских поселениях. За последний анализируемый год высокие уровни общей заболеваемости ГЭРБ регистрируются на севере и юге области, низкие или отсутствующие – в центральных, западных и восточных районах Львовщины. «Территориями риска» по показателю распространения ГЭРБ являются: Старосамборский, Сколевский, Сокальский, Жовковский районы, г. Червоноград и г. Моршин. Уровень первичной и общей заболеваемости ГЭРБ выше у девушек, чем у мальчиков. На всех территориях Львовщины за все годы наблюдения высокая заболеваемость была у школьников, по сравнению с детьми дошкольного возраста.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, Львовская область, эпидемиология.

UDC 616.329 / .33-002-053.2-036.22 (477.83)

**EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF GAS-  
TROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE OCCUR-  
RENCE AMONG CHILDREN IN LVIV REGION**M.I. Dats-Opoka, N. S. Kosmynina,  
L. F. Bura-Yaroshevych, O. R. Trutiak*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Department of Propedeutics Pediatrics and  
Medical Genetics, Lviv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-2797-2462,  
ORCID ID: 0000-0003-0422-7002,  
ORCID ID: 0000-0002-3244-2191,  
ORCID ID: 0000-0002-7777-9927  
e-mail: martadats@gmail.com*

**Abstract.** The aim of the study was to identify and analyze the epidemiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) among children under 14 years old in Lviv region.

A retrospective analysis of the epidemiology of GERD among children of Lviv region during 2013-2016 years was conducted.

There were following criteria for inclusion in the study: 1) children under 14 years old, diseased with GERD, who were living during the time of the study in Lviv and Lviv region 2) voluntary informed consent to participate in the study was received. There were following exclusion criteria: 1) children over 14 years old, 2) children from other regions of Ukraine. 3) refusal from participation in the study at any stage. All children were divided into groups according to their gender, age and place of residence, as well as according to different years of observation.

According to the results, there is tendency of increasing of the general GERD morbidity in children from Lviv region from 0.66 cases per 1000 children in 2013 to 1.15 cases per 1000 children in 2016 (growth rate  $T_{pr} = + 66.67\%$ ). The highest level of GERD was registered in Starosambirskyi district- 7.40 cases/1 thousand people (2014), and as for cities - in Chervonograd - 5.15 cases/1 thousand people (2016). The incidence of GERD is higher in girls than in boys during all years of observation. The incidence of GERD decreases in the group of children under 6 years, while it increases in the group of children 7-14 years old.

In summary, the overall incidence of GERD among children in the Lviv region is increasing, which is more pronounced in urban settlements. According to the prevalence of GERD there are following "territories of risk": Starosambirsky, Skolivsky, Sokalsky and Busky districts; Chervonograd and Morshyn cities. The level of primary and general morbidity in GERD is higher in girls than in boys. The highest incidence was noted in school-age children than in pre-schoolers in all areas of Lviv region and during all years of observation.

The average percentage of coverage by monitoring of children with GERD ranged from  $48.46 \pm 3.10\%$  in 2013 to  $77.45 \pm 1.93\%$  in 2016. The coverage by the monitoring of children with GERD in cities was 1.25-2.32 times higher than in rural areas. 100 % coverage of monitoring of children with GERD was observed in

Morshyn city only during all years of observation and in Drohobych, Mykolaiv, Peremyshlyany, Yavoriv districts, Drohobych city during most years of observation; over 80% - in Busk, Zolochiv, Sokal districts, Lviv and Chernovograd cities during most years of observation. Comparing diagrams with data of the monitoring of the GERD morbidity during the last year of the study with the diagrams of the general morbidity and according to the results of the above-mentioned analysis, it is possible to determine the unfavorable territories as for the further forecasting of the growth of the incidence of GERD among children. Following districts Skole, Busk and

Zhovkva belongs to such territories, since they are characterized by high level of morbidity and low coverage of monitoring during all period of study. Starosambirsky, Sokalsky and Kamianka-Buzsky districts can be considered as territories of high risk of GERD morbidity. Relatively favorable are the Turka, Yavoriv and Mykolaiv districts. The results of current study coincide with global data on the rapid increase in the incidence and spreading of GERD, including pediatric population.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, children, Lviv region, epidemiology.

Стаття надійшла в редакцію 13.06.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.42.  
УДК 616.12-008.331.1:616.273.2-08

## ОЦІНКА АКТИВНОСТІ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ПРОЯВАМИ ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЙНОГО СИНДРОМУ

І.В. Зарівна, В.А. Левченко, І.І. Свистун, Л.В. Левченко, А.І. Овчар

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра медицини катастроф та військової медицини, м. Івано-Франківськ, Україна,*

ORCID ID: 0000-0003-0113-9496, ORCID ID: 0000-0002-6896-9710,  
ORCID ID: 0000-0002-1613-0761, ORCID ID: 0000-0002-8844-0531,  
ORCID ID: 0000-0001-9529-5523,  
e-mail: KMKCK2@gmail.com

**Резюме.** Проводилось дослідження тону вегетативної нервової системи у хворих із 1 ступенем гіпертонічної хвороби – 82 пацієнти мали супутній гіпервентиляційний синдром (основна група), 14 хворих гіпервентиляційного синдрому не мали (контрольна група). У першій групі хворих офісний АТ становив – САТ (151,44±0,44) мм рт. ст. і ДАТ (86,95±0,71) мм рт. ст., в контрольній групі хворих САТ дорівнював (146,0±1,56) мм рт. ст., ДАТ – (80,71±1,63) мм рт. ст. Перед дослідженням хворі не отримували гіпотензивну терапію протягом 5-6 днів. Гіпервентиляційний синдром у хворих визначали за результатами Наймінгенського опитувальника. У роботі вивчались основні показники варіабельності серцевого ритму – SDNN, RMSSD, HF, LF, VLF.

Дослідження ВСР в основній і контрольній групах виявили хворих із ознаками одночасної симпатикотонії і парасимпатикотонії, відносної симпатикотонії, симпатикотонії з нормальною парасимпатичною активністю, парасимпатикотонії при нормальній симпатичній активності, пацієнтів із зниженою симпатичною та парасимпатичною активністю, із нормотонією.

Одночасне підвищення симпатичної та парасимпатичної активності виявили у 41,46 % хворих основної групи, проти 21,43 % – результату, отриманого в контрольній групі; відносна симпатикотонія, відповідно, у 34,15 % і 14,29 % випадків; симпатикотонія при нормальній парасимпатичній активності – у 12,20 % і 7,14 % хворих відповідно.

Таким чином, у більшості пацієнтів основної групи частіше спостерігались ознаки симпатоадреналового та холінергічного синергізму, підвищення показників симпатичної активності та зменшення нормотонії. Таким чином, діагностика проявів гіпервентиляційного синдрому у хворих на гіпертонічну хворобу повинна бути обов'язковою із відповідною корекцією на тлі стандартного лікування.

**Ключові слова.** Гіпертонічна хвороба, активність вегетативної нервової системи, гіпервентиляційний синдром.

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання займають провідне місце в структурі неінфекційної патології у дорослих і є основною причиною ранньої інвалідизації і передчасної смерті в більшості економічно розвинених країн. В Україні гіпертонічна хвороба (ГХ) зустрічається у 13-15 млн дорослого населення і є одним із найважливіших факторів ризику ішемічної хвороби серця і мозкового інсульту. Подібна поширеність артеріальної гіпертензії серед дорослої популяції, її несприятливий прогноз визначають підвищений професійний інтерес до всіх аспектів перебігу цього захворювання [8].

Незважаючи на існуючі досягнення в інструментальній та лабораторній діагностиці, лікуванні ГХ, на цей час немає чіткої єдності в поглядах на становлення окремих ланок патогенезу гіпертонічної хвороби, способів їх діагностики та ефективної корекції.

Гіпертонічна хвороба розвивається внаслідок первинної дисфункції вищих судинорухових центрів і розладів нейрогуморальних механізмів – зміни активності симпатико-адреналової, ренін-ангіотензин-

альдостеронової, калікреїн-кінінової систем, простагландинів, порушень функції нирок, водно-сольового обміну. Однак незважаючи на відомі механізми регуляції АТ і на широкий арсенал гіпотензивних засобів, який постійно поповнюється новими препаратами (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, діуретики, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію) та їх комбінаціями, навіть при дотриманні пацієнтами рекомендацій лікаря, часто відмічаються труднощі тривалого утримання досягнутого лікувального ефекту чи швидкого досягнення цільового артеріального тиску (АТ). Подібна клінічна ситуація вказує на існування інших механізмів регуляції АТ, вплив супутніх захворювань, потребу більш активного застосування немедикаментозних способів лікування гіпертонічної хвороби [4, 9, 17].

Встановлено, що тривале психоемоційне напруження у хворих на ГХ із конституційно-генетичною неповноцінністю діенцефальних структур призводить до порушення патерну дихання, формування синдрому хронічної нейрогенної гіпервентиляції. Остання сприяє виникненню гіпокапнії, газового алкалозу,

зміщенню кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво, спазму судин головного мозку, що призводить до гіпоксії та ішемії його окремих ділянок (гіпоксична теорія АГ), що спонукає до компенсаторного підвищення АТ, яке з часом стає стабільно високим [2,3,5].

Саме церебральна гіпоксія погіршує надсегментарну вегетативну регуляцію і за принципом зворотного зв'язку підтримує або посилює гіпервентиляцію. При цьому гіпокапнія змінює активність сегментарного відділу ВНС, саме через симпатичні і парасимпатичні відділи ВНС реалізується ряд нейрогуморальних факторів становлення ГХ. Зокрема, гіпокапнія викликає селективну стимуляцію симпатичного відділу, що супроводжується зростанням рівня катехоламінів в 3 рази, збільшенням споживання міокардом кисню на 14-47 %, а також зростанням периферичного опору, ЧСС і серцевого викиду [1, 2].

Так замикається одне з порочних кіл гіпервентиляції, яка постає як своєрідний патологічний процес, коморбідний стан, який здатен себе підтримувати через ангіоспазм, механізми церебральної гіпоксії, вегетативної дисфункції. Вегетативні розлади у цієї категорії хворих мають полісистемні прояви, найчастіше з боку кардіоваскулярної та респіраторної систем, із динамічною симптоматикою. Тому зміни вегетативної регуляції в організмі відіграють важливу роль в патогенезі гіпертонічної хвороби, особливо при її початкових стадіях [9, 14].

Нині одним із можливих способів контролювати окремі функції ВНС і позитивно впливати на судиноруховий центр є немедикаментозний шлях корекції АТ, зокрема застосування ЛФК, гіпоксичних тренувань, спеціальної дихальної гімнастики. Так як дихання – це єдина вегетативна функція, підвладна волі людини [1, 10].

У зв'язку з цим виникає науково-практичний інтерес дослідити стан вегетативної регуляції у хворих на гіпертонічну хворобу із проявами хронічного гіпервентиляційного синдрому для подальшого вивчення впливу стандартної гіпотензивної терапії на перебіг артеріальної гіпертензії.

**Мета дослідження.** Вивчити основні показники тонуусу вегетативної нервової системи у хворих із гіпертонічною хворобою I ступеня на тлі гіпервентиляційного синдрому.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 82 хворих на ГХ I ст. із проявами гіпервентиляційного синдрому (ГВС), віком 39-58 років, із середнім офісним тиском – САТ (151,44±0,44) мм рт. ст., ДАТ (86,95±0,71) мм рт.ст. Ці хворі склали основну групу досліджуваних. 14 пацієнтів, того ж віку, які знаходились на обліку відносно I ст. ГХ і не мали ознак ГВС, склали контрольну групу. У цій групі хворих САТ становив (146,0±1,56) мм рт.ст., ДАТ (80,71±1,63) мм рт.ст. Усі хворі перебували на обліку в міській поліклініці № 3. В обстеження було включено 11 практично здорових осіб, віком 26-42 роки, для оцінки умовної норми показників вегетативного тонуусу. Діагноз ГХ був встановлений відповідно до вимог наказу МОЗ України №384 (2012р.), рекомендацій ВООЗ (2014) із урахуванням доповнень Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування

АГ (2014). Гіпервентиляційний синдром верифікували у хворих за результатами Наймігенського опитувальника («Nijmegen questionnaire»). Оцінка результатів тесту проводилась відповідно до існуючих стандартів – при сумі балів  $\leq 22$ , тест оцінювався як малоімовірний, при сумі балів  $\geq 23$  ймовірність ГВС висока [16]. В основній групі хворих цей показник становив (33,05±0,62) бали, проти (14,86±1,14) балів – результату, отриманого в контрольній групі хворих.

В дослідження не включали хворих із симптоматичною АГ, із 2-3 ст. гіпертонічної хвороби, ГХ із асоційованими клінічними станами, ІХС, аритміями, ХСН, цукровим діабетом, індексом маси тіла  $>35$  кг/м<sup>2</sup>, хронічним прийомом стероїдних та нестероїдних протизапальних середників, а також пацієнтів із патологією органів дихання, розладами психіки, із перенесеною черепно-мозковою травмою, зловживанням алкоголем.

Для дослідження процесів регуляції ВНС та адаптації організму використовували аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), при цьому оцінювалися його часові (статистичні) і спектральні показники [6]. Дослідження варіабельності серцевого ритму проводилось регістратором «КардиоСпектр» – модель РПВ 1(АО Сольвейг, Україна). Дослідження проводились в стані спокою, сидячи, тривалість запису складала від 5 до 15 хв [7,11]. При цьому аналізувалися наступні показники:

SDNN – відображає сумарний ефект впливу на синусовий вузол симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи. Збільшення цього показника свідчить про перевагу парасимпатичного впливу, посилення автономної регуляції, зменшення – симпатичного;

RMSSD – відображає швидкі високочастотні коливання в структурі ВСР, які продукуються парасимпатичною ланкою ВНС;

ІН – індекс напруги характеризує ступінь напруження механізмів регуляції серцевого ритму;

HF – високочастотні (High Frequency) компоненти спектру ВСР пов'язані з дихальними рухами і відображають вагусний контроль серцевого ритму;

LF – низькочастотні (Low Frequency) компоненти спектру ВСР відображають активність симпатичної системи на рівні вазомоторного центру;

VLF – дуже низькочастотні (Very Low Frequency) компоненти спектру, це маркер активності вищих вегетативних центрів, який відображає активність церебральних симпатикоадреналових ергосистем, відповідальних за адаптацію;

ІЦ – індекс централізації процесів регуляції, дозволяє оцінити зміщення регуляторної активності в сторону автономної або центральної регуляції.

Хворі обстежувались в стандартних амбулаторних умовах в період від 9.00 до 11.00, перед дослідженням вони протягом 5-6 днів не отримували гіпотензивну терапію.

Для оцінки ступеня вірогідності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм Statistica v.10 (США).

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Проведеними дослідженнями ВСР в основній і контрольних групах були виявлені пацієнти із ознаками одночасної симпатикотонії і парасимпатикотонії, відносної симпатикотонії (при нормальній симпатичній

та зниженій парасимпатичній активності), симпатикотонії з нормальною парасимпатичною активністю, парасимпатикотонії при нормальній симпатичній активності, зниженої симпатичної та парасимпатичної активності, із нормотонією (табл. 1).

**Таблиця 1.****Особливості тонуусу ВНС у хворих із 1 ст. гіпертонічної хвороби в основній і контрольних групах**

Стан тонуусу вегетативної нервової системи	Основна група (%)		Контрольна група (%)	
	ГХ+ГВС (n=82)	ГХ (n=14)	ГХ (n=14)	Практично здорові (n=11)
Симпатикотонія і парасимпатикотонія	41,46 (n=34)	21,43 (n=3)	21,43 (n=3)	9,10 (n=1)
Відносна симпатикотонія	34,15 (n=28)	14,29 (n=2)	14,29 (n=2)	18,18 (n=2)
Симпатикотонія, нормальна парасимпатична активність	12,20 (n=10)	7,14 (n=1)	7,14 (n=1)	9,10 (n=1)
Парасимпатикотонія, нормальна симпатична активність	7,32 (n=6)	21,43 (n=3)	21,43 (n=3)	18,18 (n=2)
Зниження симпатичної та парасимпатичної активності	-	7,14 (n=1)	7,14 (n=1)	9,1 (n=1)
Нормотонія	4,88 (n=4)	28,57 (n=4)	28,57 (n=4)	36,36 (n=4)

Аналіз показників ВСР, які певним чином відображають стан надсегментарних і сегментарних відділів ВНС, показав, що у частини хворих основної групи – у 41,46 % осіб (n=34) в стані спокою спостерігалось одночасне підвищення симпатичної та парасимпатичної активності (табл. 2). При цьому відмічалось достовірне зростання показників LF (1443,60±52,15) мс<sup>2</sup>, VLF (686,25±16,22) мс<sup>2</sup>, SDNN (60,41±1,63) мс і HF (642,18±29,38) мс<sup>2</sup>, у порівнянні з показниками, отриманими в групі практично здорових осіб (табл. 2). При цьому в контрольній групі хворих подібний синергізм відмічався у 21,43% хворих, тобто по частоті виявлення достовірно поступався результату, отриманому в основній групі, але переважав показники, отримані в групі здорових осіб.

Цей “акцентований агонізм” свідчить, що посилення активності одного відділу ВНС в певних фізіологічних умовах сприяє компенсаторному напруженню іншого, тобто поверненню системи до нормального або наближеного до норми гомеостазу, в тому числі артеріального тиску.

Зростання часового показника SDNN, виявлене у більшості хворих основної групи, свідчить про мобілізацію функціональних резервів організму, активізацію розташованих нижче сходинок управління та сумарний ефект впливу на синусовий вузол симпатичних і парасимпатичних відділів автономної нервової системи [9, 14].

У 34,15% хворих основної групи мала місце відносна симпатикотонія, про що свідчило зниження показників HF (520,78±31,62) мс<sup>2</sup> на тлі нормальних показників LF (1261,60±46,08) мс<sup>2</sup> і VLF (532,13±27,13) мс<sup>2</sup> і SDNN (48,35±2,05) мс. У контрольній групі хворих відносна симпатикотонія відмічалася в 14,29% осіб, а серед практично здорових осіб – у 18,18% випадків. Симпатикотонія, що зумовлена не підвищенням активності симпатичного відділу, а зниженням на тлі цього парасимпатичного (RMSSD, HF) впливу, на тлі незмінного SDNN, вказує на декомпенса-

цію вегетативної регуляції – можливе виснаження симпатичного відділу.

У 12,20% (n=10) хворих основної групи було виявлено підвищення тільки симпатичної активності (LF – 1382,2±40,16 мс<sup>2</sup>) при нормальних показниках парасимпатичної. У контрольних групах подібне співвідношення зустрічалось у поодиноких випадках (табл. 1). Підвищена парасимпатична активність (SDNN, HF) на тлі нормальної симпатичної активності (LF) найчастіше відмічалась серед осіб контрольної групи – пацієнтів із ГХ без ознак ГВС у (21,43%) випадків і серед практично здорових осіб (18,18%). Водночас в основній групі пацієнтів із проявами ГВС останнє співвідношення виявлено тільки у 7,32 % осіб.

Одночасне зниження симпатичної та парасимпатичної активності виявлялось тільки в обох контрольних групах, відповідно 7,14 % і 9,1 % осіб.

Ознаки нормотонії найчастіше відмічались серед практично здорових осіб і гіпертоніків без ознак ГВС, відповідно у 36,36 % і 28,57 %.

Таким чином, у більшій частини хворих на ГХ 1 ст. із проявами ГВС виявлялась підвищена мобілізація ресурсів симпатичного відділу.

При цьому показники ІН, отримані в обох контрольних групах, (2,68±0,39) ум. од. і (2,55±0,43) ум. од., були достовірно нижчими від величин, отриманих серед хворих основної групи (p<0,05). Зокрема, найвищі показники ІН виявлялись у хворих із надмірною одночасною симпатикотонією та парасимпатикотонією (4,95±0,58) ум. од. і симпатикотонією при нормальній парасимпатичній активності (4,52±0,41) ум. од.

Зростання цього показника свідчить про вищий ступінь напруження механізмів регуляції серцевого ритму, про додаткове кардіальне навантаження, перевагу активності центрального контуру щодо автономного, що особливо вирізнялося серед хворих із гіпервентиляційним синдромом.

Таблиця 2.

## Показники варіабельності серцевого ритму при 1 ст. ГХ і в групі практично здорових осіб

Показники ВРС	Результати часового і спектрального компонентів ВРС					
	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група	6 група
SDNN, мс	60,41±1,33	48,35±2,05	68,14±1,84	62,15±2,41	58,39±3,11	51,85±2,45
RMSSD, мс	61,27±1,14	52,46±1,62	65,83±1,72	59,48±0,83	65,19±3,06	58,45±2,37
ІН, у.о.	58,72±0,97	52,53±1,15	50,94±0,83	51,36±1,17	49,66±2,54	38,26±3,68
LF, мс <sup>2</sup>	1443,6±52,15	1261,6±46,08	1263,0±39,24	1382,2±40,16	1369,1±31,72	1188,1±73,2
VLF, мс <sup>2</sup>	686,25±16,22	532,13±18,20	494,18±22,25	583,61±33,10	628,36±17,67	514,42±32,19
HF, мс <sup>2</sup>	640,18±29,38	520,78±31,62	695,62±28,2	628,62±19,57	648,65±31,42	596,38±42,10
ІЦ	4,95±0,58	3,12±0,43	2,78±0,62	4,52±0,41	2,68±0,39	2,55±0,43

**Примітка.** 1 гр. – Симпатикотонія + парасимпатикотонія; 2 гр. – Нормальна симпатична активність + знижена парасимпатична активність; 3 гр. – Парасимпатикотонія + нормальна симпатична активність; 4 гр. – Симпатикотонія + нормальна парасимпатична активність; 5 гр. – Контрольна група хворих із 1 ст. ГХ; 6 гр. – Контрольна група здорових осіб.

Виявлене підвищення показників VLF серед хворих основної групи відображає збільшення зв'язку автономних (сегментарних) рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними, в тому числі гіпофізарно-гіпоталамічним і корковим рівнем [5]. Цей показник у хворих основної групи із одночасним підвищенням симпатичної та парасимпатичної активності на 33,40 % перевищував рівень умовної норми (514,42±32,19) мс<sup>2</sup>, і на 8,44 % показник (628,36±17,67) мс<sup>2</sup>, отриманий в контрольній групі хворих (p<0,05). Водночас, зниження показника VLF до (494,18±22,25) мс<sup>2</sup>, виявлене серед хворих із парасимпатикотонією, при нормальній симпатичній активності свідчить про зниження активності церебральних симпатико-адреналових ергосистем.

Вища потужність VLF-компонента серед хворих на ГХ 1 ст., на тлі знижених показників HF-компонента, може вказувати на послаблення барорецепторного та парасимпатичного впливу на серцево-судинну систему, що нерідко пов'язують із активністю центральної надсегментарної регуляції.

Виходячи з досліджень, проведених А. Н. Флейшманом в кінці 90-х років минулого століття, високий рівень VLF-компонента розцінюють як гіперадаптаційний стан [13].

Не менш важлива роль при цьому належить гуморальному впливу. Так, доведено, що в структурі ВРС на показники VLF-компонента спектра впливає активність реніну, адреналіну, норадреналіну, кортизолу [14].

Відомо, що судинний гіпертонус і вазоспатична гіперреактивність можуть реалізуватися в стабільну артеріальну гіпертензію і обумовлювати її кризовий перебіг. Тому із позицій універсальності патогенетичних гіпервентиляційних механізмів ГВС допускається їх певна роль у формуванні вазоконстрикторних реакцій в коронарному, церебральному і периферичному басейнах [2, 9].

Дослідження в двох групах хворих із гіпертонічною хворобою на тлі гіпервентиляційного синдрому і пацієнтів без проявів останнього виявили, що зміни вегетативної регуляції краще оцінювались по комплексу змін потужності частотного спектру в діапазоні HF (активність парасимпатичної системи), LF і VLF (активність двох рівнів симпатичної нервової системи). Це дозволило виявити абсолютні та відносні зміни симпатичної та парасимпатичної активності. При якісному аналізі виявлено, що у гіпертоніків з ознаками гіпервентиляції переважає симпатико-парасимпатичний синергізм, симпатикотонія, які потребують відповідної корекції, чого можна досягти через нормалізацію патерну дихання, шляхом систематичного застосування діафрагмального дихання [10]. Недооцінка ролі ГВС в клінічній картині захворювання може призвести до невиправданого посилення антигіпертензивної терапії, що створює додаткові ризики побічних ефектів від застосовуваних лікарських засобів, і як наслідок – до різкого зниження якості життя хворих.

На підставі отриманих результатів встановлено зв'язок між додатковим напруженням механізмів регуляції ВНС у пацієнтів із гіпертонічною хворобою і наявністю ознак гіпервентиляційного синдрому. Вегетативні розлади є одним із механізмів патогенезу гіпертонічної хвороби, які, з іншого боку, пов'язані із формуванням ГВС, гіпокапнії, спазму церебральних судин, ішемії окремих ділянок головного мозку.

Тому вивчення тону ВНС у хворих з ознаками гіпервентиляційного синдрому, асоційованого з гіпертонічною хворобою, є не тільки науковою потребою, але й практичною необхідністю. Так як ГВС може негативно впливати на перебіг гіпертонічної хвороби, провокувати підвищення та стабілізацію артеріального тиску у хворих, тому потребує відповідної корекції.

**Висновки:**

1. Ознаки напруження вегетативних регуляторних механізмів найчастіше відмічались у хворих із 1 ст. гіпертонічної хвороби з проявами гіпервентиляційного синдрому. У більшості пацієнтів основної групи частіше виявлялись ознаки симпатоадреналового та холінергічного синергізму, підвищення показників симпатичної активності та зменшення нормотонії.

2. Аналіз варіабельності серцевого ритму є високоінформативним і доступним неінвазивним методом визначення тону вегетативної нервової системи у хворих із гіпертонічною хворобою, способом оцінки ефективності стандартного гіпотензивного лікування, його корекції на тлі існуючих факторів ризику та при супутніх коморбідних станах.

**Перспективи подальших досліджень** дозволять отримати відомості про стан регуляторних механізмів вегетативної нервової системи у хворих із 2 ст. ГХ із проявами гіпервентиляційного синдрому.

**References:**

1. Abrosymov VN, Hlotov SY, Zhukova LA. Mnogoobraznye sindroma odyshky pry hypertonycheskoi bolezny. Vestnyk sovremennoi klynycheskoi medytsyny. 2015; 8(5):13-18.
2. Ahadzhanian NA, Myshustyn YuN, Levkyn SF. Khronycheskaia hypokapnyia systemnyi patohennyi faktor. Samara; 2014. P.165.
3. Varakyn Yula, Oshchepkova EV. Dynamyka arterialnoi hypertonyu y syndroma vehetatyvnoi dystonyu pry antyhypertenzivnoi terapiyu u bolnykh s khronycheskoi tserebrovaskuliarnoi patolohiei. Zhurnal nevrolohii im. VM Mankovskoho. 2013; 14-9.
4. Blahynyn AA, Shchekolkov AM, Hornov SV, Klymko VV, Hornov VV. Rannee vyjavlenye hypertonycheskoi bolezny u letchikov y ykh medytsynskaia reabyltatsyia. Vestnyk vosstanovytelnoi medytsyny. 2016; 4(74):46-51.
5. Yvanov AP, Maltsev KA, Elhardt YA, Sdobniakova NS. Sostoianye vehetatyvnoi nervnoi systemy y rysk povtornoi hospytalyzatsyy posle kupyrovanyia hypertonycheskoho kryza . klynycheskaia medytsyna. 2014; 3:47-50.
6. Babunts YV, Myrydzhanian EM, Mshaekh YuA. Azbuka varyabelnosti serdechnoho rytma. Stavropol; 2002. P.112.
7. Holubeva NIu, Holubev YuIu, Melentev AS. Sravnytelnyi analiz varyabelnosti serdechnoho rytma u bolnykh s oslozhnennym y neoslozhnennym techenyem arterialnoi hypertenzyy. Vestnyk Rossyiskoho hosudarstvennogo medytsynskoho unyversyteta. 2012; 6:5-8.
8. Kvasha OO, Smirnova IP, Horbas IM, ta in. Profil sertsevo-sudynnoho ryzyku v cholovikiv, yaki prozhyvaiut u misti: 35-richna dynamika. Ukr. kardiolog. zhurn. 2016; 6:90-6.
9. Arzykulov ASH, Kholmatov DN, Abdullaev DB, Mullazhonov KhЭ. Rol vehetatyvnoi dysfunksyy v razvytyu arterialnoi hypertenzyy u detei. Molodoi uchenyi. 2017; 49:116-9.
10. Novozhylov AE. Dykhanne po Buteiko. Praktyka y teoriya. Moskva: Fenyks; 2016. P.111.
11. Syrenko YuN. Dynamyka sostoianya upruho-elastychnykh svoystv artery bolnykh s arterialnoi hypertenziei syndromom obstruktyvnoho apnoэ sna. Arteryalnaia hypertenziya. 2016; 1(45):25-8.
12. Svishchenko YeP. Kliniko-demohrafichni kharakterystyky patsientiv z upershe vyjavlenoiu arterialnoi hipertenzii: rezultaty doslidzhennia START. Ukr. kardiolog. zhurn. 2017; 6:14-23.
13. Billups SJ, Moore LR, Olson KL, Magid DJ. Cost-effectiveness evaluation of a home blood pressure monitoring program. Am. J. Manag. Care. 2014; 20(9):380-7.
14. Bajkó Z, Szekeres CC, Kovács KR et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. J Neurol Sci. 2012, Jun 15; 317(1-2):112-116.
15. Tseluiko VY. Systolycheskaia arterialnaia hypertenziya v Ukraine: realy klynycheskoi praktyky po dannym yssledovanyia Systema. Arteryalnaia hypertenziya. 2016; 2(46):69-75.
16. Gardner, Bass C. Hyperventilation in clinical practice. Br. J. Hosp. Med. 2004; 41(1):73-81.
17. Hall, JE, do Carmo JM, da Silva AA. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015; 116(6):991-1006.

УДК 616.12-008.331.1:616.273.2-08

**ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ  
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕР-  
ТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПРОЯВЛЕНИЯ-  
МИ ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННОГО СИНДРОМА**

И.В. Заривна, В.А. Левченко, И.И. Свистун,  
Л.В. Левченко, А.И. Овчар

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра медицины катастроф и военной медицины, г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0003-0113-9496,  
ORCID ID: 0000-0002-6896-9710,  
ORCID ID: 0000-0002-1613-0761,  
ORCID ID: 0000-0002-8844-0531,  
ORCID ID: 0000-0001-9529-5523,  
e-mail: KMKCK2@gmail.com*

**Резюме.** Проводилось исследование тону вегетативной нервной системы у больных с 1 степенью гипертонической болезни – 82 пациента имели сопутствующий гипервентиляционный синдром (основная группа), 14 больных не имели гипервентиляционного синдрома (контрольная группа). В первой группе больных офисное АД составило – САД (151,44 ± 0,44) мм рт. ст. и ДАД (86,95 ± 0,71) мм рт. ст., в контрольной группе больных САД было (146,0 ± 1,56) мм рт. ст., ДАД – (80,71 ± 1,63) мм рт. ст. Перед исследованием больные не получали гипотензивную терапию в течение 5-6 дней. Гипервентиляционный синдром у больных определяли по результатам Наймингенского опросника. Изучались основные показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) – SDNN, RMSSD, HF, LF, VLF. Исследования BCP в основной и контрольной группах обнаружили больных с признаками одновременной симпатикото-

нии и парасимпатикотонии, относительной симпатикотонии, симпатикотонии с нормальной парасимпатической активностью, парасимпатикотонии при нормальной симпатической активности, пациентов с пониженной симпатической и парасимпатической активностью, нормотонией.

Одновременное повышение симпатической и парасимпатической активности, обнаружили в 41,46% больных основной группы, против 21,43 % – результата, полученного в контрольной группе; относительная симпатикотония, соответственно, в 34,15 % и 14,29 % случаев; симпатикотония на фоне нормальной парасимпатической активности – в 12,20 % и 7,14 % больных соответственно. Таким образом, у большинства пациентов основной группы чаще отмечались признаки симпатоадреналового и холинергического синергизма, повышение показателей симпатической активности и уменьшение нормотонии. Поэтому поиск симптомов вегетативной дисфункции, гипервентиляционного синдрома у больных гипертонической болезнью должен быть обязательным, с их последующей коррекцией на фоне стандартного лечения гипертонии.

**Ключевые слова.** Гипертоническая болезнь, активность вегетативной нервной системы, гипервентиляционный синдром.

UDC 616.12-008.331.1:616.273.2-08

#### AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND HYPERVENTILATION SYNDROM MANIFESTATIONS

I.V. Zarivna, V.A. Levchenko, I.I. Svystun, L.V. Levchenko, A.I. Ovchar

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0003-0113-9496,  
ORCID ID: 0000-0002-6896-9710,  
ORCID ID: 0000-0002-1613-0761,  
ORCID ID: 0000-0002-8844-0531,  
ORCID ID: 0000-0001-9529-5523,  
e-mail: KMKCK2@gmail.com*

**Abstract.** The research of the autonomic nervous system tone has been conducted among patients with the 1<sup>st</sup> degree of hypertension, among them – 82 patients had the manifestations of hyperventilation syndrome (the main group). The control group consisted of 14 patients with hypertension without manifestations of hyperventilation syndrome. During the research in the first group blood pressure, measured in the clinic, the systolic blood pressure was (151, 44±0,44) mm Hg. and diastolic – (86,95±0,71) mm Hg. In the control group systolic blood pressure was 146,0±1,56mm Hg., and diastolic blood pressure was 80,71±1,63 mm Hg. Patients did not get the

hypotensive therapy before the research. According to the Nijmegen questionnaire hyperventilation syndrome was manifested among patients, in the first group it was 33,05±0,62 points to 14,86±1,14 points received in the control group of patients. The main variability indicators such as SDNN, RMSSD, HF, LF, VLF were studied in the research. The research on BCP in the main and control groups revealed patients with signs of simultaneous sympathicotonia and parasympathicotonia, relevant sympathicotonia, sympathicotonia with normal parasympathicotonia under the normal sympathetic activity, with decreased sympathetic and parasympathetic activity, and with normotonia.

The synergy of sympathetic and parasympathetic activity was revealed in the 41, 46 % of patients from the main group, against 21, 43 % received in the control group; relevant sympathicotonia was observed in the 34,15 % and 14,29 % cases respectively; sympathicotonia under normal parasympathetic activity was revealed in 12,20 % and 7,14 % respectively.

Under the synergy of sympathetic and parasympathetic activity among patients of the first group reliable increase in numbers of LF (1443,6±52,15)  $vc^2$  was observed, VLF (686,25±16,22)  $vc^2$ , SDNN (60,41±1,63)  $vc$  and HF (640,18±29,38)  $vc^2$ . Given “focused agonism” has demonstrated the increasing activity of one department of the automatic nervous system under the certain physiological condition that leads to compensatory stretching of another, that means the system is reversing to normal or close to normal homeostasis, including blood pressure.

The results of conducted research proved that among patients with the 1<sup>st</sup> type of hypertension and symptoms of hyperventilation syndrome mostly were prevalent indicators which reflect the tension of autonomic nervous system regulations, increase in resource mobilization of the sympathetic department, in comparison to the results got among patients with hypertension but without manifestations of hyperventilation.

It needs certain correction that can be achieved through the normalization of the pattern breathing by the systemic usage of the diaphragmatic breathing. As the decrease of diaphragm amplitude that occurs under hyperventilation syndrome can lead not only to the worsening of lung ventilation values, but also to formation of hypocapnia, respiratory alkalosis, endothelial dysfunction, violation of the processes of local autoregulations, angiospastic reconstruction, etc. cerebral flow that leads to the increase of AP.

The analysis of variability of the heartbeat is highly informative and accessible non-invasive method for indicating of the autonomic regulation's condition among patients with hypertension. It is one of the methods of the efficiency of standard hypotensive treatment assessment, of its correction on the background of risk factors and concomitant diseases.

**Keywords:** hypertension, activity of autonomic nervous system, hyperventilation syndrome.

Стаття надійшла в редакцію 26.03.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.48.  
УДК 616-006.66

## НУТРИЦІЙНА ПІДТРИМКА ПРИ ОПЕРАЦІЯХ НА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗИ

Л.М. Костюченко<sup>1</sup>, Т.М. Кузьміна<sup>1</sup>, О.А. Дубцова<sup>1</sup>, К.А. Микільська<sup>1</sup>,  
М.В. Костюченко<sup>2</sup>, А.Е. Личкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московський клінічний науковий центр ім. А.С.Логінова, відділ нутриціології, м. Москва, Росія,  
ORCID ID: 0000-0003-3084-7563, ORCID ID: 0000-0003-2800-6503,  
ORCID ID: 0000-0002-6556-7505, ORCID ID: 0000-0002-1477-888X,  
ORCID ID: 0000-0003-1069-7190,  
e-mail: aprilbird@rumbler.ru;

<sup>2</sup> Російський науково-дослідницький медичний університет, кафедра медицини катастроф,  
м. Москва, Росія,  
ORCID ID: 0000-0002-3856-275X,  
e-mail: boxMarina@ya.ru

**Резюме.** Актуальність. Відомо, що нутриційна підтримка (НП) сприятливо впливає на результат хірургічного лікування і процеси відновлення після хірургічної травми (ХТ). Однак до теперішнього часу роль нутриціолога не достатньо враховується.

**Мета:** оцінити роль нутриціолога у міждисциплінарному підході до лікування пацієнтів з пухлиною підшлункової залози (ПЗ), а також значення ад'ювантної нутриційної підтримки у структурі комбінованого лікування.

**Матеріали і методи.** 35 пацієнтів з внутрішньопротоковою аденокарциномою (5 осіб з T1N0M0, 7 – з T2N0M0, 14 – з метастатичною пухлиною ПЗ T3N0M1, 3 – з T4N1M1 і 6 – з непідтвердженим по стадіях раком). Нутриційний ризик (НР) оцінювали за шкалою NRI, якість життя -SF-36 і ECOG, склад тіла – за допомогою біоімпедансного методу. Статистичний метод – Statistics 12.

**Результати.** При вивченні механізмів м'язового катаболізму, параметрів основного обміну і фазового кута відзначено, що у пацієнтів з високим НР знижувалися як худа (ХМТ), так і жирова маса тіла при підвищеному вмісті позаклітинної рідини. Після ад'ювантної НП у пацієнтів з T1N0M0, T2N0M0 довго вдавалося зберігати ХМТ у межах фітнес-стандарту, що супроводжувалося позитивною динамікою біохімічних параметрів, тенденцією до нормалізації фазового кута. Якість життя при НП у всіх пацієнтів була вищою, а НР нижчою.

**Висновки.** Якість життя забезпечується не тільки базовим оперативним лікуванням, але і своєчасним купіруванням метаболічних (у тому числі нутриційних) ускладнень онкопроцесу. При комбінованому лікуванні оперованої пухлини ПЗ роль хірурга-нутриціолога є важливою, оскільки НП (включаючи детоксикаційне харчування) ефективна.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, онкопроцес, нутриційна підтримка.

**Вступ.** Нутриційна підтримка (НП) при оперованому раку підшлункової залози (ПЗ) – одна з актуальних проблем сучасної онкохірургії. За даними ряду закордонних авторів, спеціальних нутрієнтів та спецдієт при оперованому раку ПЗ не існує [1-5, 15,17]. У той же час суперечливих рекомендацій багато: від імуностимулюючих раціонів до розрахованих по тижнях відповідно до потреб з дефіцитами [18]. Інтерес до проблеми не вщухає, а нутриційні програми стають об'єктами дискусій [4, 19].

**Обґрунтування дослідження.** У структурі сучасного лікування онкозахворювань ПЗ нутритивній підтримці відводиться важлива роль, бо це впливає на успішність хірургічного втручання (в тому числі з подальшою хімотерапією) і на п'ятирічне виживання пацієнтів. У той же час нутриційні схеми підтримки як при екзокринній, так і при ендокринній онкопатології ПЗ до теперішнього часу є спірними, що підтверджує необхідність їх суттєвого доопрацювання з урахуванням комплексного ліку-

вання (використання базових хірургічних технологій, променевої і хімотерапії), а також залежно від локалізації злоякісного новоутворення в ПЗ, стадії, характеру виконаних операцій (різних варіантів панкреато-дуоденальної резекції – ПДР, особливо реконструктивного її етапу).

Однією з найбільш обговорюваних тем є оцінка ефективності ад'ювантної нутриційної підтримки при раку головки підшлункової залози. Однією з цілей досліджень, виконаних лабораторією нутриціології МКГЦ, була оцінка нутриційного статусу пацієнтів з неметастатичним і метастатичним раком ПЗ, уточнення необхідності визначення нутриційного ризику в постопераційному періоді і ролі ад'ювантної нутриційної підтримки.

**Матеріали та методи.** Оцінювали дані 35 пацієнтів з внутрішньопротоковою аденокарциномою (5 осіб з T1N0M0, 7 – з T2N0M0, 14 – з метастатичною пухлиною ПЗ T3N0M1, 3 – з T4N1M1 і 6 – з непідтвердженим по стадіях раком). Нутриційний ризик

(НР) оцінювали за шкалою NRI, якість життя -SF-36 і ECOG, склад тіла – за допомогою біоімпедансного методу. З огляду на те, що внутрішньопотокова аденкарцинома є домінуючим гістологічним діагнозом для онкології, ми вибрали саме цей вид пухлин для нутриціологічного дослідження. Використовувалися методи, які вважаються найбільш інформативними: параметри відомого аліментаційно-волемічного діагнозу, біоімпедансна оцінка складу тіла, критерії нутриційного ризику по NPI. Статистичний метод – Statistics 12.

#### Результати дослідження.

1. Роль нутриційної підтримки при лікуванні раку головки підшлункової залози. Спочатку при резектабе-

льності раку ПЗ відповідно до рекомендацій RUSCO (2017) виконуються операції без передопераційної хіміо- і/або променевої терапії. Основним методом лікування метастатичного раку ПЗ і рецидивів після хірургічного лікування відповідно до рекомендацій RUSCO (2017) є хіміотерапія (ХТ). Проведення ад'ювантної ХТ у даній категорії осіб рекомендують, як правило, всім пацієнтам, незалежно від стадії і радикальності операції. Лікування починають протягом 3 міс. після операції з тривалістю 6 тижнів.

У післяопераційному періоді пацієнтам як з неметастатичним, так і з метастатичним раком ПЗ призначалася нутриційна підтримка (НП), ефективність якої наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

### Ефективність нутритивної підтримки проконсультованих нутриціологами пацієнтів, які перенесли оперативне лікування раку головки ПЗ

Стадії раку ПЗ	До нутритивної підтримки			Після нутритивної підтримки		
	Нутриційний статус (бали за АД)	Параметри біоімпедансного дослідження	Нутриційний ризик (НР) за NRI	Нутриційний статус за АД (бали)	Параметри біоімпедансного дослідження	Нутриційний ризик (НР) за NRI
<b>Неметастатичний рак</b>						
T1N0M0	28±1,5 – 21±0,8	ФУ 6,2 ОО1302 ВВ 91%	97,5±0,9	21±0,8-23±0,3	ФУ 6,4 ОО1310 ВВ91%	>97,5
T2N0M0	30±0,1- 28±0,6	ФУ 5,8 ОО1630 ВВ 101	83,5<NRI9 <7,5	25±0,8-21±0,3	ФУ 6,2 ОО1584 ВВ92	>97,5
<b>Метастатичний рак ПЗ</b>						
T3N1M1	33±0,8- 36±0,7	ФУ 5,4 ОО 1687 ВВ118	83,5<NRI <97,3	26±0,8-27±0,5	ФУ 6,0 ОО 1582 ВВ 94	83,5<NRI <97,5
T4N0M1	32±0,8- 42±0,9	ФУ 4,9 ОО1789 ВВ121	NRI<<83,3	30±0,7-38±0,4	ФУ 5,8 ОО1689 ВВ97	83,5<NRI <97,5

**Примітки:** ФУ - фазовий кут, ГО - основний обмін, ВВ - позаклітинна вода, NRI - Nutritional Risk Index, АД - аліментаційно-волемічний діагноз (бальна оцінка за Л.М. Костюченко)

При вивченні механізмів м'язового катаболізму, параметрів основного обміну і фазового кута відзначено, що у пацієнтів з високим НР знижувалися як худа (ХМТ), так і жирова маса тіла при підвищеному вмісті позаклітинної рідини. Після ад'ювантної НП у пацієнтів з T1N0M0, T2N0M0 довго вдавалося зберігати ХМТ у межах фітнес-стандарту, що супроводжувалося позитивною динамікою біохімічних параметрів, тенденцією до нормалізації фазового кута. У пацієнтів з T3N1M1 і T4N0M1 (навіть при гіпераліментації) зберігався підвищений вміст позаклітинної води, що маскувало фактичну втрату м'язової маси. Якість життя при НП у всіх пацієнтів була вище, а НР нижче. При цьому біоімпедансна оцінка складу тіла була швидким та інформативним методом спостереження за динамікою метаболізму у даній категорії хворих, а з іншого доводила, що НП є одним із головних компонентів лікування хворих на рак ПЗ на будь-яких його стадіях. Визначення нутриційного ризику (НР), поряд з анестезіологічним, є обов'язковим

діагностичним методом до- і післяопераційного обстеження.

Як правило, у більшості випадків оцінюється тільки анестезіолого-операційний ризик (за ASA або іншими шкалами). Цього явно недостатньо для комплексного індивідуалізованого лікування. Оцінка нутриційного ризику – одна зі складових успішності як проведеної анестезії, так і самого оперативного втручання, що видно з нормалізації біохімічних параметрів і складу тіла під впливом НП. Іншими словами, інфузійно-нутриційна підтримка як розділ хірургічної спеціальності повинна бути одним з брендів не тільки хірургії в цілому, але і сучасної онкохірургії.

Отримані нами дані підтвердили, що якість життя забезпечується не тільки базовим оперативним лікуванням, а й своєчасною ліквідацією метаболічних ускладнень, в тому числі за допомогою корекції нутриційних порушень.

При цьому біоімпедансна оцінка складу тіла може служити швидким і досить інформативним ме-

тодом спостереження за динамікою метаболізму у даної категорії хворих.

2. *Характеристика нутриційної недостатності на різних стадіях онкопроцесу в голівці ПЗ.* Одною з головних переваг медичних послуг у клініках Європи та Америки є кваліфікована реабілітація, завдяки якій всі інвестовані в лікування зусилля не будуть витрачені даремно. Ключовими факторами правильної нутриційної підтримки є: своєчасність призначення; адекватний підбір поживних сумішей; оптимальність термінів проведення. Вже ні в кого не викликає сумніву, що підбором ентеральних / парентеральних сумішей і їх дозуванням повинен займатися тільки лікар-нутриціолог (навіть не реаніматолог або хірург). У зв'язку з наявним станом справ нами була визначена мета досліджень, розпочатих з аналізу медичної документації пацієнтів, які отримували консультацію нутриціолога, який, на основі об'єктивних (матема-

тично певних параметрів), виділяв групи хворих, які потребують різних типів нутриційних програм. Оцінювали стан пацієнтів, їх нутриційний статус (в т.ч. склад тіла, наявність саркопенії, анорексії, гіперметаболізму, синдрому запалення, білково-енергетичного дефіциту, функціонального резерву лімітуючих засвоєння органів, при наявності кахексії - її фази: прекахексія, кахексія, рефрактерна кахексія) у різних стадіях онкопроцесу, з різними його гістологічними формами і в залежності від характеру виконаних типів операцій на голівці ПЗ, а також при проведенні ад'ювантної хімотерапії.

3. *Залежність білково-енергетичної недостатності (БЕН) від стадії онкопроцесу.* При оцінці параметрів білково-енергетичної недостатності в залежності від стадії (таблиця 2) виявлено, що різні стадії злоякісного новоутворення може супроводжувати БЕН різного ступеня.

Таблиця 2

### Стадіювання злоякісних пухлин ПЗ відповідно до класифікації МКБ-10 (2010)

Первинна пухлина (Т):
TX - недостатньо даних для оцінки первинної пухлини.
Tis -carcinoma in situ.
T1 - пухлина обмежена підшлунковою залозою до 2 см в найбільшому вимірі.
T2 - пухлина обмежена підшлунковою залозою більше 2 см в найбільшому вимірі.
T3 - пухлина поширюється за межі підшлункової залози без залучення чревного стовбура або верхньої брижової артерії
T4 - пухлина поширюється на черевний стовбур або верхню брижову артерію.

Адекватне післяопераційне стадіювання передбачало також морфологічне вивчення мінімум 10 лімфатичних вузлів з подальшим остаточним стадіюванням.

При цьому ознаки БЕН (білково-енергетичної недостатності), що спостерігалися у пацієнтів різного ступеня тяжкості у хворих на рак ПЗ, розподілилися наступним чином (рис. 1): БЕН 1 ст. відзначалася в основному при ізольованому раку голівки ПЗ T2N<sub>x</sub>M0 і T3N<sub>x</sub>M0-1, БЕН 2 ст. – при раку голівки ПЗ T2-3N<sub>x</sub>M0-1 із залученням до процесу ВДС і / або з поширенням на дванадцятипалу кишку, БЕН 3-4 ст. відзначалася, як правило, при T4N1-2M<sub>x</sub>, канцероматозі і погано піддавалася корекції.

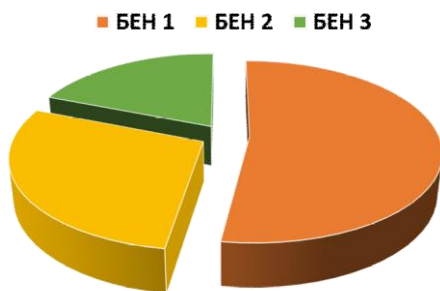


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з раком підшлункової залози за ступенем тяжкості БЕН

При запущених стадіях раку з втратою апетиту (90 %), схудненням (84 %), головними болями, слабкістю (92 %), депресією (21 %), диспепсіями – нудотою, блювотою, закрепамі, ниючими болями в

епігастрії і по ходу кишечника – (47 %), іноді з іррадіацією болів у попереку або у пах (що більш характерно для локалізації пухлини в тілі і хвості ПЗ), у 39% випадків – жовтяницею (з пожовтінням склер, шкіри, темною сечею і світлим калом, позитивним симптомом Курвуазьє), в 58% – спрагою, підвищенням рівня глюкози крові, в 49 % позитивним симптомом Труссо, в 11 % – асцитом, у 2 % – кровотечею (при метастазах в кишечник), печінковою недостатністю (при метастазах в печінку), відзначалася, як правило, одна зі стадій кахексії (прекахексія, кахексія, рефрактерна кахексія).

4. *Фізіологічні патерни при різних типах ПДР і характер інфузійно-нутритивного лікування.* Виконувани при раку голівки ПЗ різні види панкреатодуоденальної резекції (ПДР) змінюють анатомо-функціональні взаємовідносини органів, що впливає на ступінь засвоєності нутрієнтів в травному каналі. Наприклад, при стандартній ПДР змінюється ентогепатична циркуляція жовчних кислот, зазнають змін панкреатичні ферменти, зазвичай надходять в тонку кишку, при резекціонованій ПЗ практично не беручи участі в травному процесі через їх нестачу. При ПСПДР (пілорозберігаючих панкреатодуоденальних резекціях) не страждає обробка раціону за допомогою відомих флокулярних структур [6], однак найчастіше спостерігається гастростаз, що слід враховувати при нутриційних технологіях (зокрема при призначенні фармаконутрієнтів). Це вимагає використання спеціальних нутриційних програм з урахуванням патофізіологічних патернів. У той же час, дослідження з даного питання довгий час були

відсутні. Дослідження останніх десятиліть дозволили передбачити особливості фізіологічних зрушень і метаболічних порушень при різних видах ПДР і рекомендувати введення в індивідуалізовані програми спеціальних фармаконутрієнтів. Рекомендації Асоціації гепатобіліарних хірургів країн СНД (2014, 2016) і матеріали XXI Російського онкологічного конгресу (2017) щодо нутриційного лікування хворих з аденокарциномою ПЗ також носять декларативний характер, хоча і містять відомості про необхідність введення глютаміну і аргеніну в складі ентерального харчування, пропонують орієнтовні добові дози для режимів «3 в 1», вітамінів і мікроелементів.

У нашій лабораторії нутриціології проводився аналіз пацієнтів, які отримували консультацію

нутриціолога в даній установі. Оцінювали стан пацієнтів, їх нутриційний статус (в т.ч. склад тіла, наявність саркопенія, анорексії, гіперметаболізму, запалення, білково-енергетичного дефіциту, функціонального резерву ліміту засвоєння органів, при наявності кахексії – її фазу: прекахексія, кахексія, рефрактерна кахексія), на різних стадіях процесу, різної гістологічної форми і після виконання різних типів операцій на голівці ПШ, а також при проведенні ад'ювантної хіміотерапії. Відомості, зібрані за опитувальником NRS-2002 для оцінки необхідності нутриційної підтримки при різних типах резекції, дозволили внести корекцію і призначалися програми нутриційної корекції після радикальних резекцій головки ПЖ (табл. 3).

Таблиця 3

**Особливості фізіологічних зрушень, що обумовлюють нутритивно-метаболічні порушення та необхідність застосування додаткових нутрицевтиків до інфузійно-аліmentaційної корекції**

Види ПДР	Особливості хірургічної операції	Особливості фізіологічних зрушень і нутритивно-метаболічних порушень	Додаткові нутрицевтики до інфузійно-нутритивної корекції
Стандартна ПДР	Видаляється 1/3 - 2/3 шлунка, 12-палої кишки (повністю або частково-до брижових судин), головка ПЗ з кривковидним відростком, жовчний міхур, дистальна частина-на жовчної протоки. У комплекс, який видаляють, входять супра- і інфрапілоричні передні панкреатодуоденальні лімфовузли, вузли по ходу загальної печінкової артерії і холедоха.	Жовчні кислоти і їх entero-гепатична циркуляція зазнають змін, а панкреатичні ферменти, які зазвичай надходять в тонку кишку, після ПДР практично не беруть участь в травному процесі через їх нестачу	Включення в структуру інфузійно-нутритивного лікування гепатопротекторів (урсодезоксіхолова кислота та аналоги),
МРПЖ	Об'єм видаленої тканини ПЗ за рахунок тіла залози становить ~ 20 - 30% (головка, що продуктує основний обсяг секрету, зберігається, секрет хвоста залози надходить безпосередньо в тонку кишку, тому що культю ПЗ анастомують зі шлунком або кишкою)	Панкреатичні ферменти, що надходять в тонку кишку, беруть участь в травному процесі. З цим пов'язано швидке купірування симптомів зовнішньосекреторної недостатності	Типова програма нутриційної корекції при захворюваннях ПЗ
ПСПДР (пілорозберігаюча ПДР)	Пілурус, частина 12-палої кишки і жовчний міхур не видаляються. Контраргументи для виконання ПСПДР: не видаляються супра-, інфра- та ретропілоричні лімфовузли, післяопераційний період в 25-50% ускладнюється гастростазом, у 5-12% - пептичними гастродуоденальними виразками [7, 8].	Більш адекватне перетравлення і моторика (перехід їжі зі шлунка в 12-палу кишку і часткове збереження флоккулоформування, зниження частоти секреторної діареї і демпінг-синдрому, зберігаються більш сприятливі умови для декомпресії жовчних протоків), практично відсутні нейрогуморальні порушення [9-11]. Видалення ДПК при ПСПДР як хемосенсорної зони, випадання основної кишкової фази секреції,	1) У зв'язку з цим ензимотерапія виступає в ролі замісної і коригуючої [12]. 2) Харчування розщепленими препаратами для зондового харчування + флоккули + кишкові ферменти 3) контроль інтестинальних гормонів і корекція 4) інтестамін (препарат глютаміну)

		місця докладання дії панкреатичних ферментів і продуцента гастроінтестинальних гормонів також призводить до порушення діяльності травнотранспортного конвеєра в нижніх відділах. До ПДР додаються різні обсяги лімфодисекції, частіше D2, що впливає на імунну систему	
Розширена ПДР	ПДР з лімфодисекцією		До основних програм нутриційної реабілітації додаються відповідні фармаконутрицевтики, у тому числі: а) імуностимулюючі; застосовуються також нутритивні склади з імуностимулюючим ефектом (наприклад, імпакт у чергуванні з діазоном, сіпінг суппортаном) б) склади, аналогічні хімусу, найбільш доцільні.
Комбінована ПДР	Резекція ПЗ разом з великими судинами і/або суміжними органами (наприклад, дистальна резекція ПЗ і дистальна резекція разом з селезінкою)		Індивідуально за результатами аліmentaційно-волемічного діагнозу

В якості стандартних варіантів НП при раковій кахексії рекомендували кортикостероїди (наприклад, дексаметазон 3 мг на добу), прокинетики (метоклопрамід 10 мг до прийому їжі), канабіноїди (дронабінол 2,5 мг / добу), целекоксіб 400 мг / добу, при показах – інсулін (10 од / добу), карнітин – 2 г / добу, омега-3 жирні кислоти (2 г/добу по ейкозопентаєновій кислоті). При неможливості забезпечення НП per os або зонд застосовували парентеральне харчування або змішане до розвитку адаптивних перебудов у кишечнику, що дозволяло забезпечувати потреби організму в нутриєнтах. З урахуванням обсягу виконаної операції ми повинні очікувати зниження можливостей анаболізму, в той час, коли інші енергетичні ресурси зосереджені на підтримку основних функцій вентиляції та циркуляції. Саме тому підтримка тієї чи іншої випадальної функції травного каналу в зв'язку з резекцією органів є необхідною. Крім того, слід враховувати особливості онкопроцесу (хронічне запалення, зміщення метаболізму в бік катаболізму) і випереджати їх розвитку введення фармаконутрієнтів у раціон.

5. *Нутритивна підтримка при хіміотерапії оперованого раку ПЗ.* На даний момент не визначені чіткі рекомендації щодо детоксикаційного харчування з урахуванням виникаючих змін гомеостазу при проведенні хіміотерапії. Ад'ювантна хіміотерапія є стан-

дартном лікування резеціонованого раку ПЗ, що закріплено в рекомендаціях ASCO, NCCN, RUSCO і інших дослідженнях [13-15]. Хіміотерапія проводиться курсами, застосовують від 4 до 8-12 курсів в залежності від ефекту і переносимості, через кожні 2-3 курси необхідно контрольне обстеження для оцінки ефективності. При хіміотерапії, що виконується після радикальної операції, коли пухлина видалена повністю в межах здорових тканин і при відсутності віддалених метастазів, ефективністю хіміотерапії вважають відсутність нового зростання пухлини (рецидиву). При неефективності однієї схеми її змінюють на іншу, 2-й або 3-й лінії. Відомо, що найбільш ефективними хіміопрепаратами є гемцитабін (гемзар), препарати платини (цисплатин), капецитабін (кселода), іринотекан (кампто), препарати таксанов (доцетаксел, паклітаксел), томудекс, а також доксорубіцин, мітоміцин та ін. Однак під час хіміотерапії можливе погіршення загального самопочуття, поява специфічних побічних явищ, які можуть виявитися досить тяжкими і супроводжуватися до того ж порушеннями нутриційного статусу. Проте під час перерви між курсами організм, як правило, відновлюється, і тим швидше, чим якісніше йому надається детоксикаційна допомога. З цією метою в якості ад'ювантної нутритивної корекції, за даними вітчизняної та зарубіжної літератури, доцільно використо-

увати в арсеналі лікувальних засобів персоналізовану нутритивну детоксикацію. У разі виникнення нудоти, блювоти, можливості нутритивної детоксикації можуть бути розширені за рахунок сучасних фармаконутрієнтів, медикаментів. Найбільш ефективним виявився мегестрола ацетат всередину або в зонд по 160-320мг 1 раз на добу. Іншими словами, для зниження ризику ускладнень і забезпечення якнайшвидшого метаболічного прогресу після операції пацієнтові необхідно призначити спеціальну нутриційну корекцію. При цьому кращими препаратами, крім спеціальних для онкопацієнтів (суппортан), слід вважати діазон, дібен й ін., які націлені на регуляцію секреторної недостатності, що виникає після ПДР. Для забезпечення максимально пропорційного засвоєння в кишечнику доцільно також засто-

совувати створений нами аналог хімусу – нутріхім-2 (фармаконутрієнти у вигляді ферментних складових, глутаміну, аргініну при цьому практично не потрібні, тому що є складовими натуральних продуктів, з яких виготовляється ця поживна суміш).

Показаннями для такої корекції можуть служити дані біоімпедансного аналізу складу тіла, за результатами якого доцільна розширена нутритивна діагностика і вибір індивідуальної програми ад'ювантної аліментації в структурі комплексного лікування онкопатології. Дані літератури дозволяють припустити таку можливість. Так, відомо, що біоімпедансний аналіз дозволяє прогнозувати можливість прогресування процесу за даними соматометричних параметрів (наприклад, по фазовому куту і спрямованості основного обміну) (рис. 2).

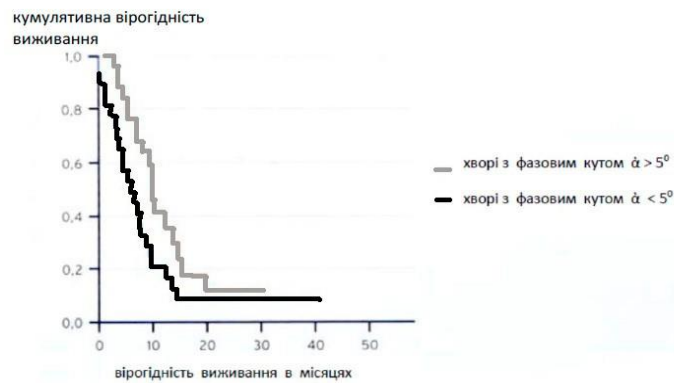


Рис. 2. Прогностичне значення фазового кута у пацієнтів з поширеним раком ПЗ

Спеціальних програм лікування при проведенні різних режимів хіміотерапії 1 або 2-ї лінії немає; вони можуть бути прописані лише у вигляді алгоритму, так як рішення про їх застосування приймається також індивідуально, залежно від синдромних порушень гомеостазу і їх проявів.

6. *Паліативна нутриційна підтримка при оперованому раку ПЗ.* Дослідження щодо цієї позиції на даний час тривають. Проте наявні відомості [16, 17] дозволяють уточнити, що у даній категорії пацієнтів розвивається термінальний гіпометаболізм. І незважаючи на нову парадигму, що припускає зосередження зусиль лікаря на симптоматичному лікуванні від голоду і спраги, ми намагаємося вибудувувати

таку концепцію, спираючись на результати об'єктивної оцінки складу тіла і доступних дослідженню функціональних резервів лімітуючих засвоєння органів у важких хворих.

Розраховані дані за потребою білка, проте, у більшості складають близько 1г/кг. Знижується утилізація глюкози (рис. 3), але витрата ліпідів проходить як завжди (рис. 4), що являє можливість деякої корекції обміну. Водні розділи при цьому страждають меншою мірою. Проте відбувається деяке зміщення обміну в бік катаболізму (навіть при наявності доступних методів НП). Як приклад наводимо дані пацієнта з оперованим раком ПЗ, консультованому нутриціологом у грудні 2017 р.

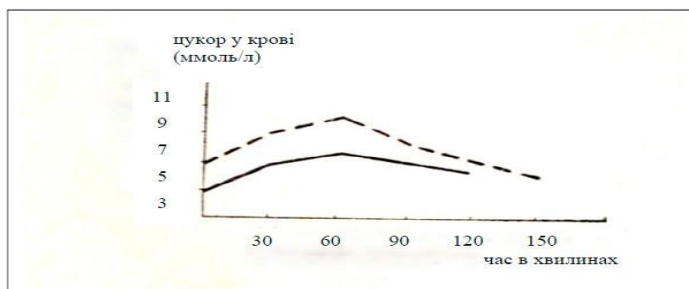
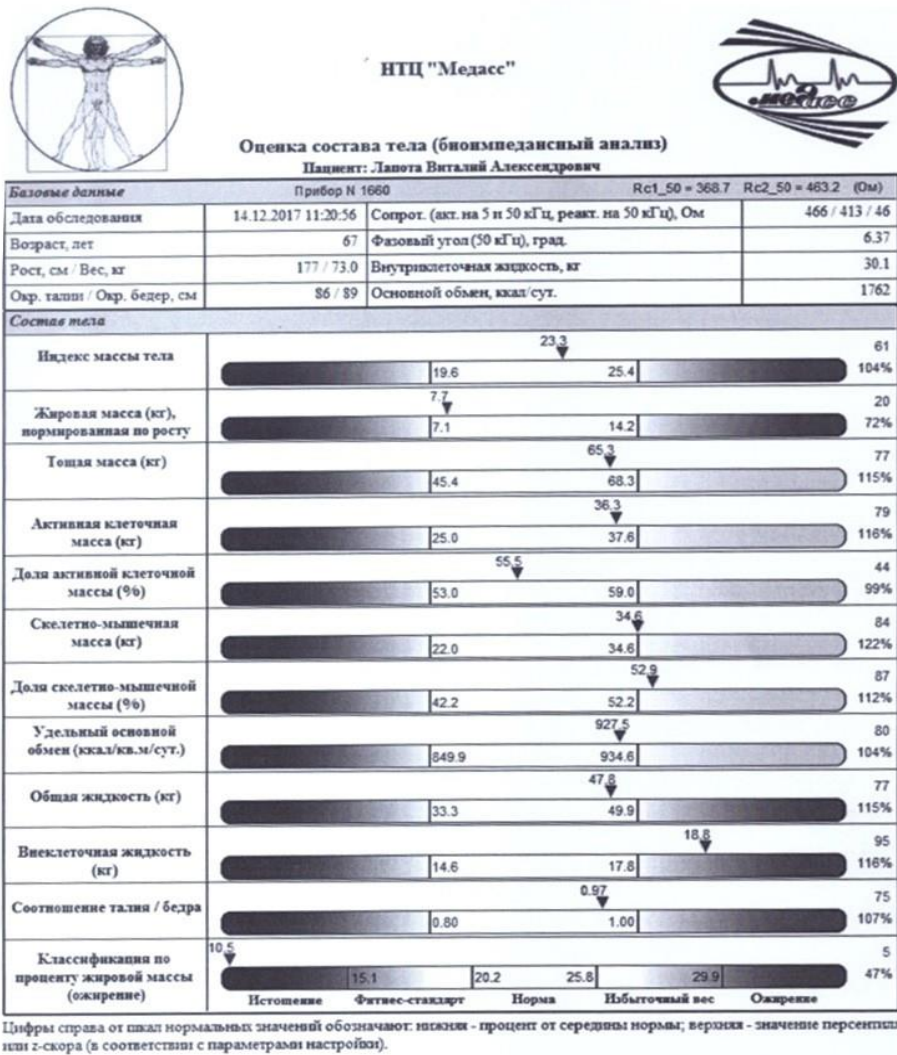


Рис. 3. Крива цукрового навантаження у хворого Л., 1950 р.н. (карта №44330-17) перед операцією та після операції (Д-з: рак ПЗ T1N0M0. Стан після лапароскопічної гастропанкреодуоденальної резекції від 01.02.2017).



14.12.2017 11:21:02

Врач: \_\_\_\_\_

Рис. 4. Состав тела того ж пациента (огляд нутриціолога, листопад 2017 р.)

Після консультації нутриціолога в листопаді 2017 р. у зв'язку з прогресуючою втратою маси тіла пацієнта призначена персоналізована НП з подальшим динамічним спостереженням, при якій до теперішнього часу (травень 2018 р.) вдається утримувати масу тіла і навіть забезпечувати деяку корекцію ліпідного обміну. Фазовий кут при цьому відповідав 6,37 град., а основний обмін становив 1762 ккал. Високий фазовий кут і основний обмін, тим не менш, свідчать про наявність ліпідної нестабільності. Пацієнту дані додаткові рекомендації. При позитивній динаміці лікування буде продовжено за описаною схемою. В термінальній фазі буде показано парентеральне або зондове введення нутрієнтної підтримки.

#### Висновки:

1) Внаслідок різних видів резекції ПЗ (типова ПДР, розширена й ін.) відбуваються різні зміни травно-транспортних процесів в шлунково-кишковому тракті. Це є одним з визначальних чинників у

індивідуалізації нутритивної реабілітації при резектованому раку головки ПЖ.

2) Білково-енергетичні порушення при помірно диференційованих аденокарциномах головки ПЗ розвиваються набагато швидше, ніж інші типи пухлин даного органу.

3) Роль і можливості корекції НП при резекційованому раку ПЗ слід враховувати в програмах ад'ювантного лікування. Застосування нутритивної підтримки під час хіміотерапії та після неї дозволяє швидше відновлювати соматометричні показники тіла, знижувати саркопенію, запалення, анорексію, попереджати розвиток кахексії.

4) Динамічне спостереження за нутритивним статусом таких пацієнтів можливо здійснювати за допомогою біоімпедансної оцінки складу тіла.

5) Уточнення нутриційного ризику повинно стати обов'язковим компонентом передопераційної підготовки до ПДР (не менш значущим, ніж визначення анестезіологічного ризику), тому що забезпечує більш сприятливі умови для проведення наркозу, і підвищує

виживання пацієнтів, зниження післяопераційних хірургічних і метаболічних ускладнень.

### References:

1. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Elia M. et al. Meta-analysis is not enough: The critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. // *Clinical nutrition*.-2016. - Vol.35, N3 - P. 748-757.
2. Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 9361–9373.
3. Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014, 48, p.43–46.
4. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, Barakat O. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. *Nutrients* 2017; 9(3):243-245.
5. Sikkens ECM, Cahen DL, De Wit J, Looman CWN, van Eijck C, & Bruno MJ. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function.//*Br J Surg* 2014; 101(2):109-113.
6. Halperyn YuM, Lazarev PY. Pyshchevarenne y homeostaz/ Yu Halperyn, P Lazarev.- M.: Nauka, 1979. - 326s.
7. Khoroshylov YE. Klynysheckoe pytanye y nutrytsyonnaia podderzhka.-Sankt-Peterburh.-2018. - 191s.
8. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. 2016.- 185p.
9. Kubysky VA, Chzhao AV, Vyshnevskiy VA y dr. Atlas operatsiy pry zlokachestvennykh opukholyakh pecheny y podzheludochnoi zhelezy.khyrurhyy podzheludochnoi zhelezy.-M.: Medytsyna.- 2017.- 159s.
10. Snehovoi AV, Laryonova VB, Manziuk LV, Kononenko YB. Anemyy v onkolohyy: sovremennyye vozmozhnosti podderzhivaiushchei terapiy.- *Klynysheckaia onkohematolohyya*, 2016; 9(3): 326-35.
11. Rothman S, Liebow C, Isenman LC. Conversation of digestive enzymes/ *Physiol.Rev.*-2002.Vol.82. P.1-18.
12. Korotko HF. Sekretsiya fermentov podzheludochnoi zhelezy./ *Sovremennaia medytsynskaia nauka*.-2013.-s.6-22.
13. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Forbes A. et al. Defining malnutrition: A plea to rethink.// *Clinical nutrition*.-2017.- Vol.36, N3 - P.896- 901.
14. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, Engebretson A, Hong TS, Maitra A, ... & Urba S. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(21):2541-2556.
15. Patiutko Yu. O khyrurhyy y ne tolko. - M.: Medytsyna, 2016.- 221s.
16. Ivanyna, Vasyl Vasylovych Diahnostyka i khyrurhichna taktyka u khvorykh na hostryi biliarnyi pankreatyt [Tekst]: avtoref. dys. na zdob. nauk. stup. k.m.n.: spets.14.01.03 "Khyrurhiia" / Vasyl Vasylovych Ivanyna; MOZU DVNZ "IFNMU". – Ivano-Frankivsk, 2018. – 34s.
17. Löser, Chr. Nutrition at the End of Life-Medical, Ethical, and Legal Aspects of Palliative Medicine. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 38.01 (2013): 46-66.

18. Kostiuchenko LN. Nutrytsyolohyya v onkolohyy pyshchevartelnoho trakta. - M.: OOO BORHES.-2019. - 319s.

19. Boiaryntsev VV. Metabolizm y nutrytyvnaia podderzhka khyrurhycheskoho patsyenta./ V Boiaryntsev, M Evseev - S.-Pb.: MEDpress-ynform,2017.-259s.

УДК 616-006.66

### НУТРИЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПОДЖЕЛУДОЧНУЮ ЖЕЛЕЗУ

Л.Н. Костюченко<sup>1</sup>, Т.М. Кузьмина<sup>1</sup>, Е.А. Дубцова<sup>1</sup>, К.А. Никольская<sup>1</sup>, М.В. Костюченко<sup>2</sup>, А.Э. Лычкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский клинический научный центр им.

А.С. Логинова, Москва, Россия,

e-mail: aprilbird@rumbler.ru;

ORCID ID: 0000-0003-3084-7563,

ORCID ID: 0000-0003-2800-6503,

ORCID ID: 0000-0002-6556-7505,

ORCID ID: 0000-0002-1477-888X,

ORCID ID: 0000-0003-1069-7190,

<sup>2</sup>Российский научно-исследовательский медицинский университет, Москва, Россия,

ORCID ID: 0000-0002-3856-275X,

e-mail: boxMarina@ya.ru

**Резюме.** Актуальность. Известно, что нутритивная поддержка (НП) благоприятно влияет на исход хирургического лечения и процессы восстановления после ХТ. Однако до настоящего времени роль нутрициолога не достаточно учитывается при лечении подобных пациентов.

**Цель:** оценить роль нутрициолога в лечении пациентов с раком головки ПЖ, показать значение адьювантной нутриционной поддержки.

**Материалы и методы.** 35 пациентов с внутривенной протоковой аденокарциномой (5 человек с T1N0M0, 7 – с T2N0M0, 14 - с метастатическим раком ПЖ T3N0M1, 3- с T4N1M1 и 6 – с неверифицированным по стадии раком). Нутриционный риск (НР) оценивали по шкале NRI, качество жизни - по SF-36 и ECOG, состав тела – биоимпедансной методикой.

**Результаты.** При изучении механизмов мышечного катаболизма, параметров основного обмена и фазового угла отмечено, что у пациентов с высоким НР снижались как тощая (ТМТ), так и жировая масса тела при повышенном содержании внеклеточной жидкости. После адьювантной НП у пациентов с T1N0M0, T2N0M0 длительно удавалось сохранять ТМТ в пределах фитнес-стандарта, что сопровождалось положительной динамикой биохимических параметров, тенденцией к нормализации фазового угла. Качество жизни при НП у всех пациентов было выше, а НР ниже.

**Выводы.** Качество жизни обеспечивается не только базовым оперативным лечением, но и своевременным купированием метаболитических (в том числе нутриционных) осложнений онкопроцесса. При комбинированном лечении оперированного рака головки поджелудочной железы роль хирурга-

нутрициолога весьма важна, т.к. в ходе адъювантной ХТ и после неё НП (включая детоксикационное питание) эффективна.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, онкопроцесс, нутриционная поддержка.

UDC 616-006.66

### NUTRITIONAL SUPPORT FOR PANCREATIC SURGERY

L.N. Kostyuchenko <sup>1</sup>, T.N. Kuzmina <sup>1</sup>, E.A. Dubtsova <sup>1</sup>,  
K.A. Nikolskaya <sup>1</sup>, M.B. Kostyuchenko <sup>2</sup>,  
A.E. Lychkova <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Moscow clinical scientific center named after  
A. S. Loginov, Moscow, Russia,  
e-mail: aprilbird@rumbler.ru;*

*ORCID ID: 0000-0003-3084-7563,*

*ORCID ID: 0000-0003-2800-6503,*

*ORCID ID: 0000-0002-6556-7505,*

*ORCID ID: 0000-0002-1477-888X,*

*ORCID ID: 0000-0003-1069-7190,*

<sup>2</sup> *State Russian medical University,  
Moscow, Russia,*

*ORCID ID: 0000-0002-3856-275X,*

*e-mail: boxMarina@ya.ru*

**Abstract.** Actuality. According to the recommendations of RUSCO (2017), surgery of resectable pancreatic cancer (PCa) is performed without preoperative chemo- and/ or radiation therapy (CT, RT). The main method of treatment of metastatic cancer of the pancreas and relapse after surgical treatment in accordance with these recommendations is CT. It is also known that nutritional support (NS) favorably affects the outcome of surgical treatment and recovery processes after chemotherapy or radiation therapy. However, until now the role of the nutritional specialist is not sufficiently taken into account in the interdisciplinary approach to the treatment of such patients.

**The aim** is to evaluate the role of the nutritionist in the interdisciplinary approach to the treatment of patients with non-metastatic and metastatic pancreatic head, showing the effectiveness of adjuvant nutritional support in the structure of the combined treatment.

**Material and methods.** 35 patients were examined with ductal adenocarcinoma (5 people with T1N0M0, 7 patients - with T2N0M0, 14 non-metastatic prostate cancer T3N0M1, 3 person - with T4N1M1 and 6 persons - with unverified on cancer stage). Adjuvant CT was started within 3 months after operation. The NRI scale, quality of life by SF-36 and ECOG, body composition by bioimpedance technique, assessed nutritional risk (NR).

**Results.** When studying the mechanisms of muscle catabolism, basal metabolism parameters and phase angle it has been observed that patients with high NR decreased as a skinny (SMB) and the body fat mass at an elevated content of extracellular fluid. After adjuvant CT patients with T1N0M0, T2N0M0 T4N0M1 and even able to maintain SMB durable within fitness standard, which was accompanied by positive dynamics of biochemical parameters, decrease of basal metabolism, a tendency to normalization of the phase angle. However, even with hyperalimentation, patients with T3N1M1 and T4N0M1 retained an increased content of extracellular water, which covered the actual loss of muscle mass. The quality of life in the NS in all patients was higher, and NR was lower. Bioimpedance assessment of body composition is a quick and informative method of tracking the dynamics of metabolism in this category of patients, and confirmed that the NS - one of the main components of the combined treatment of patients at all stages of the pancreatic cancer.

### Conclusions.

1) Quality of life is provided not only by basic operative treatment, but also by timely relief of metabolic (including nutritional) complications of the tumor process.

2) If only the combined treatment and surgical operated cancer of the pancreas head, nutritionist surgeon role within an interdisciplinary approach (with joint chemotherapist, surgeons and oncologists et al.) is important because in the course of adjuvant CT and after it NS (detoxification nutrition including) is effective.

3) Bioimpedance evaluation of body composition is a fast and an informative method for monitoring the dynamics of metabolism in this category of patients.

**Keywords:** pancreas, oncological process, nutrition support.

Стаття надійшла в редакцію 31.01.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.57.  
УДК 616.151.514-085-071

## РОЛЬ ТРОМБОЕЛАСТОГРАФІЇ У КОНТРОЛІ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТЯЖКУ ФОРМУ ГЕМОФІЛІЇ А БЕЗ ІНГІБІТОРІВ

В.В. Красівська<sup>1</sup>, О.В. Стасишин<sup>2</sup>, М.М. Семерак<sup>2</sup>, О.М. Тушницький<sup>3</sup>

*ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»,*

*<sup>1</sup>Лабораторія імунології та генетики неоплазій крові,*

*<sup>2</sup>Відділення загальної та гематологічної хірургії,*

*<sup>3</sup>Центр трансплантації стовбурових та гемопоетичних клітин, м. Львів, Україна,*

*ORCID ID: 0000-0002-7048-0711, ORCID ID: 0000-0002-8366-5926,*

*ORCID ID: 0000-0001-7394-2590, ORCID ID: 0000-0003-2106-5623,*

*e-mail: ipktm@ukr.net*

**Резюме.** Мета. На основі вивчення показників ТЕГ та традиційних тестів дослідження гемостазу удосконалили лабораторний моніторинг профілактичного лікування препаратами концентратів факторів у хворих на гемофілію А.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано у 9 хворих на тяжку форму гемофілії А без інгібіторів, профілактична доза лікування яких становила  $45 \pm 5$  МО/кг фактора зсідання VIII (ФVIII) 2 рази на тиждень. Визначення проводили на плановому візиті у тесті відновлення (ТВ) (доза  $60 \pm 5$  МО/кг). Аналізували показники ТЕГ у комплексі із показниками гемостазу, активністю ФVIII, антигеном ФVIII (ФVIII:Ag), антигеном фактора Віллебранда (vWF:Ag).

**Результати.** До введення препарату ФVIII тести, які обумовлюють коагуляційний гемостаз, є достовірно подовженими порівняно із здоровими особами. У ТВ до введення препарату показники ТЕГ, які залежать від рівня прокоагулянтів, є порушеними у бік гіпокоагуляції. Через 30 хв після введення АЧТЧ, І АЧТЧ, активність ФVIII та ФVIII:Ag, R, TMA,  $\alpha$ -Angel, CI, SP нормалізуються.

**Висновки.** ТЕГ є надійним методом контролю профілактичного лікування та ТВ у хворих на тяжку форму гемофілії А. Аналізу підлягають показники, значення яких залежить від рівня прокоагулянтів: час реакції R, час досягнення максимальної амплітуди TMA, кут нахилу до дотичної ТЕГ  $\alpha$ -Angel, загальний коагуляційний потенціал CI, час від початку тесту до утворення перших ниток фібрину SP. Показники ТЕГ, які характеризують силу, якість, гемостатичні можливості, лізис згустку та залежать від вмісту фібриногену і тромбодитів, не відрізняються від відповідних показників здорових осіб та є неінформативними для контролю замісної трансфузійної терапії та ТВ у хворих на гемофілію. У хворих на гемофілію моніторинг профілактичного лікування та появи інгібіторів до ФVIII може здійснюватись на основі ТВ за допомогою ТЕГ у комплексі із іншими тестами дослідження гемостазу: АЧТЧ, І АЧТЧ, активність ФVIII та ФVIII: Ag.

**Ключові слова:** гемофілія, профілактика, тромбоеластографія.

**Вступ.** Гемофілія – це спадкове порушення процесу зсідання крові, яке обумовлене зниженням або порушенням синтезу факторів згортання крові VIII (ФVIII) або IX (ФIX). У хворих на гемофілію в основі досягнення гемостазу під час лікування гострих геморагічних епізодів лежить підняття дефіцитного фактора до ефективного рівня. Значне місце в сучасному лікуванні цих пацієнтів займає профілактична короткотермінова та довготривала замісна трансфузійна терапія концентратами факторів згортання крові, яка проводиться з метою попередження спонтанних кровотеч та розвитку гемофілічних артропатій [1].

**Обґрунтування дослідження.** У хворих на тяжку форму гемофілії зустрічаються відмінні клінічні фенотипи кровотеч, тому вони потребують не однакових режимів введення препаратів у різних дозуваннях. В зв'язку із високою вартістю препаратів факторів згортання їх використання має бути оптимізованим та раціональним, тому вивчення фармакокінетики є підґрунтям у виборі дози препарату та часто-

ти введення. Крім того, у 10-25% хворих на гемофілію під час лікування з'являються інгібіторні антитіла до ФVIII (IX), які призводять до розвитку резистентності до замісної терапії [2]. Тест відновлення (ТВ) належить до фармакокінетичних параметрів, які застосовуються для характеристики поведінки ФVIII або ФIX в організмі. Також фармакокінетичні показники залежать від наявності інгібіторів, при виникненні яких знижується відновлення введеного фактора і/або прискорюється його кліренс [3]. Тому у хворих на гемофілію ТВ використовують як один із методів діагностики нейтралізуючих інгібіторних антитіл до ФVIII (IX). Вивчення фармакокінетичних параметрів, зокрема (ТВ), дозволяє індивідуалізувати лікування, виявити ранні ознаки резистентності, запідозрити інгібітор та уникнути розвитку небезпечних для життя кровотеч.

Останнім часом для контролю терапії хворих на гемофілію застосовують лабораторні методи, які засновані на комплексній оцінці гемостазу. До глобальних тестів відносять тромбоеластографію (ТЕГ) та

тест генерації тромбіну (ТГТ) [4-7]. На відміну від традиційних методів, візкозиметричний метод ТЕГ висвітлює динаміку коагуляції у часі, її параметри забезпечують більш детальну інформацію про процес зсідання і можуть відображати як гіпо- так і гіперкоагуляцію. ТЕГ забезпечує глобальну оцінку системи зсідання від ініціації утворення і розвитку згустку до фібринолізу в природних умовах, що включає взаємодію клітинних і плазматичних компонентів [8-10]. При моніторингу терапії за допомогою активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) та активності ФВІІІ причиною невідповідності може бути неврахований вміст тканинного фактора, кількість та агрегативна функція тромбоцитів, які теж беруть участь в процесі коагуляції. Вважають, методи комплексної оцінки системи зсідання більш точно, на клітинному рівні відображають фізіологічні процеси та механізми впливу на гемостаз терапевтичних препаратів [8-10]. Однак, ТЕГ не є заміною для звичайних коагуляційних тестів, а лише доповнює їх результати. Тому при оцінці кровоточивості, дані ТЕГ слід інтерпретувати з обережністю, беручи до уваги клінічні прояви та результати інших лабораторних досліджень [8]. Отже, вивчення інформативності ТЕГ для оцінки гемостатичної дії та контролю лікування концентратами факторів зсідання хворих на гемофілію є актуальним завданням.

**Мета.** На основі вивчення показників ТЕГ та традиційних тестів дослідження гемостазу удосконалити лабораторний моніторинг профілактичного лікування препаратами концентратів факторів у хворих на гемофілію А.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано у 9 хворих (10 спостережень) на тяжку форму гемофілії А (ФВІІІ <1,0%) віком від 1,5 до 60 років), які протягом 2017 року знаходилися на профілактичному лікуванні у ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Профілактична доза становила  $45 \pm 5$  МО/кг препарату пролонгованого рекомбінантного фактора ВІІІ 2 рази на тиждень. Згідно з міжнародними рекомендаціями [2] на плановому візиті всім хворим, які не мали активних крововиливів, проводили ТВ введення фактора в дозі  $60 \pm 5$  МО/кг препарату. Всім пацієнтам до та 30 хв після закінчення введення розрахованої дози препарату ФВІІІ було виконано коагулологічні дослідження та ТЕГ.

Підготовка плазми для дослідження. У пластиковій пробірці кров стабілізували 3,2% розчином цитрату натрію у співвідношенні 1 частина стабілізатора до 9 частин крові. Для виконання тромбoplastинних використовували нативну цитратну плазму. Для коагулологічних досліджень кров послідовно центрифугували в двох режимах (7 хв при 110g та 20 хв при 2000g) до отримання збідненої на тромбоцити плазми.

Для загальної оцінки стану системи гемостазу виконували скринінгові дослідження: протромбіновий час (ПЧ) з розрахунком протромбінового індексу (ПІ), АЧТЧ, визначення концентрації фібриногену гравіметричним методом [11]. Для коректного співставлення результатів розраховували індекс АЧТЧ ( $I_{\text{АЧТЧ}}$ ), як відношення часу зсідання хворого до часу зсідання

нормальної плазми. До та після введення препарату за уніфікованою одностадійною методикою визначали активність ФВІІІ [11]. Всім хворим проводили обстеження на наявність інгібіторних антитіл до ФВІІІ методом Bethesda-Nijmegen [12] У обстежених пацієнтів інгібіторних антитіл не виявлено. Антиген ФВІІІ (ФВІІІ:Ag) та антиген фактора Вільбранда (vWF:Ag) визначали імуноферментним методом. Кількість тромбоцитів була підрахована апаратним методом за стандартною методикою.

ТЕГ виконували на тромбoplastиннографі ТЕГ 5000® Haemoscope Corp., Niles IL. У кювету тромбoplastиннографа додавали 340 мкл цитратної крові та 20 мкл 0,2 М розчину  $\text{CaCl}_2$ . Було проаналізовано такі показники системи зсідання: час реакції (R, хв); час коагуляції або формування згустку (K, хв); кут дотичної до ТЕГ з точки початку утворення згустку ( $\alpha$ -Angle, градуси); максимальну амплітуду (МА, мм); час максимальної амплітуди (ТМА, хв); коагуляційний індекс – потенціал крові пацієнта в цілому (СІ); час початкового утворення фібрину (SP, хв); стабільність та міцність згустку (G, діни/см<sup>2</sup>); LY30-характеристика процесу розчинення згустку за 30 хв після досягнення МА або ступінь фібринолізу через 30 хв після утворення згустку; тромбодинамічний потенціальний індекс (ТPI/c) [8-10]. Значення R та K зафіксовані протягом 10 хв після ініціації процесу зсідання у кюветі тромбoplastиннографа,  $\alpha$ -Angle, МА, G та LY30 – протягом 30 хвилин.

Контрольну групу для визначення нормальних коагулологічних показників склали 20 здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок середнього віку), які не приймали жодних ліків. Нормальні контрольні діапазони значень (референтний інтервал) показників тромбoplastиннограмми для цитратних нативних зразків крові взято з літературних даних та надані виробником [8-10].

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 6,0 (Statsoft, USA). Порівняння параметричних показників між групами здійснювали за допомогою критерію Манн–Уїтні та подавали їх як медіану, мінімум, максимум, нижній-верхній квартилі. Вірогідність отриманих результатів оцінювали на рівні достовірності не менше 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Досліджуваних хворих на гемофілію було розділено на 2 групи. До I групи ми віднесли пацієнтів, які знаходилися на профілактичному лікуванні, і яким проводили дослідження на плановому візиті. II групу склали ті самі 9 хворих (10 випадків) на гемофілію після введення концентрату препарату ФВІІІ у ТВ. Як видно з табл. 1, до введення препарату медіана ПЧ та ПІ становила 15,9(15,2-16,9)[15,6-16,6] с і 94,0(80,0-98,0)[88,5-97,0]% відповідно, достовірної різниці з показниками здорових осіб не виявлено ( $p_{\text{н}}=0,068$ ;  $p_{\text{п}}=0,119$ ). Після введення розрахованої дози препарату ПЧ та ПІ майже не змінились і залишались в межах норми 15,5(14,8-17,0)[15,3-16,1] с та 95,0(88,5-100,0)[91,0-98,0]% відповідно; у всіх випадках  $p_{\text{н}} > 0,05$ . Як видно з таблиці, значущої різниці між показниками ПЧ та ПІ у пацієнтів I та II групи не виявлено ( $p_{\text{п}} > 0,05$ ). У хворих на гемофілію А до

введення препарату у ТВ показники тестів, які характеризують коагуляційний гемостаз, були значно порушені, порівняно із нормою, і становили 72,9(59,3-101,2) [69,0-89,0] с для АЧТЧ та 2,3(1,9-3,2)[2,2-2,8] для ІАЧТЧ;  $p_n < 0,0002$ . За 30 хв. після введення (II група) АЧТЧ та ІАЧТЧ майже нормалізувались (медіана 37,2(32,3-46,6) [32,9-44,5] с та 1,2(1,0-1,5) [1,0-1,3] відповідно), але все ще залишались достовірно довшими за норму;  $p_n = 0,010$  та  $p_n = 0,008$ . Також нами встановлено достовірну різницю значень АЧТЧ та ІАЧТЧ між I та II групами, медіана 72,9(59,3-

101,2)[69,0-89,0] с проти 37,2(32,3-46,6)[32,9-44,5] с та 2,3(1,9-3,2)[2,2-2,8] проти 1,2(1,0-1,5) [1,0-1,3];  $p_{I-II} < 0,0001$ . Значення фібриногену у I та II групах знаходились в межах норми. Між групами достовірної різниці вмісту фібриногену нами не встановлено, медіана була в межах 3,0 мг/мл (у всіх випадках  $p > 0,05$ ). До введення активність ФVIII була зниженою порівняно із нормою та хворими II групи, і становила 1,1(0,2-9,9) [0,3-2,7] % ( $p_n < 0,0001$ ,  $p_{I-II} < 0,0001$ ). У ТВ ФVIII нормалізувався до 119,0(92,1-175,7)[104,1-142,6] % (табл. 1).

Таблиця 1.

## Показники системи зсідання та ТЕГ у хворих на гемофілію А у ТВ під час планового візиту

Показник (норма), n=20	I група, n=10	II група, n=10
<b>Показники системи зсідання</b>		
ПЧ, с (14,0-16,0)	15,9 (15,2-16,9) [15,6-16,6]	15,5(14,8-17,0) [15,3-16,1]
ПІ, % (90,0-110,0)	94,0(80,0-98,0) [88,5-97,0]	95,0(88,5-100,0) [91,0-98,0]
АЧТЧ, с (25,0-35,0)	72,9(59,3-101,2) [69,0-89,0] * #	37,2(32,3-46,6) [32,9-44,5] *
ІАЧТЧ (0,8-1,2)	2,3(1,9-3,2) [2,2-2,8] * #	1,2(1,0-1,5) [1,0-1,3] *
Фібриноген, мг/мл (2,0-4,0)	3,0(2,5-3,5) [2,5-3,2]	3,0(2,5-3,5) [2,5-3,5]
Активність ФVIII, % (50,0-150,0)	1,1(0,2-9,9) [0,3-2,7] * #	119,0(92,1-175,7) [104,1-142,6]
ФVIII:Ag, % (64,0-189,0)	4,6(3,0-11,4) [3,6-6,4] * #	126,5(106,7 -213,8) [116,5-171,6]
vWF:Ag, % (50,0-160,0)	115,1(76,0-183,0) [94,0-164,0]	-
К-ть тромбоцитів $\times 10^9$ /л (180,0-320,0)	265,0(210,0-489,0) [240,0-274,0]	-
<b>Показники ТЕГ</b>		
R, хв (4,0-11,0)	21,9 (16,5-44,4) [17,1-23,9] #	10,4 (2,3-16,6) [8,3-12,1]
K, хв (1,0-4,0)	5,8 (1,6-8,2) [5,3-5,9]	3,85 (1,6-8,7) [3,7-5,0]
МА, мм (54,0-72,0)	44,5 (4,1-56,8) [43,2-50,1]	50,0 (40,0-65,0) [46,0-55,8]
ТМА, хв	46,5(30,6-63,2) [41,6-49,2] #	30,5 (22,6-49,6) [28,1-36,7]
$\alpha$ -Angel, град (47,0-74,0)	33,0 (23,9-39,0) [29,6-36,1] #	43,9 (23,6-68,4) [38,4-48,6]
СІ (-3,0 - +3,0)	-3,0(-6,8-(-1,5)) [-4,1-(-2,8)] #	-0,2 (-1,4-2,5) [-0,9-0,95]
SP, хв (0,25-15)	19,1(14,4-42,4) [15,3-21,7] #	8,4 (1,9-13,5) [6,9-10,7]
G, діни/см <sup>2</sup> (6,0-13,2)	4,0 (0,2-6,6) [3,8-5,0]	5,0 (3,3-9,3) [4,3-6,3]
LY30, % (0-8)	0,0(0,0-33,8) [0,0-0,1]	0,6 (0,0-9,6) [0,2-4,4]
ТPI /с (3,0-20,0)	7,0(1,3-11,2) [5,2-8,5]	10,8 (4,2-58,6) [9,8-13,8]

## Примітки:

1. Показники подано як «медіана (мінімум-максимум) [нижній- верхній квартилі]».
2. \*- Різниця з показником контрольної групи значуща ( $p_n < 0,05$ ).
3. # - Різниця показників між I і II групою значуща ( $p_{I-II} < 0,05$ ).
4. Пояснення скорочень показників системи зсідання та ТЕГ подано у матеріалах і методах.

Таку саму ситуацію ми спостерігали із зниженим порівняно із здоровими особами ФVIII: Ag (медіана 4,6(3,0-11,4) [3,6-6,4]%;  $p_n < 0,0001$ ), який після введення препарату приходить до норми і становить 126,5(106,7-213,8) [116,5-171,6] %. Показники vWF: Ag та кількості тромбоцитів у обстежених хворих до введення були в межах норми – медіана 115,1(76,0-183,0)[94,0-164,0] % та 265,0(210,0-489,0)[240,0-274,0] $\times 10^9$ /л відповідно ( $p_n = 0,164$  та

$p_n = 0,377$ ). Після введення препарату їх вимірювання не проводили.

Результати ТЕГ у обстежених хворих на гемофілію у ТВ представлено у табл. 1 та на рис. 1, 2. У I групі показник часу реакції R був вищий за норму (медіана 21,9(16,5-44,4)[17,1-23,9] хв при нормі 4,0-11,0 хв), що характерно для цієї категорії пацієнтів із порушенням коагуляційної (ензиматичної) фази зсідання крові (рис.1, 2).

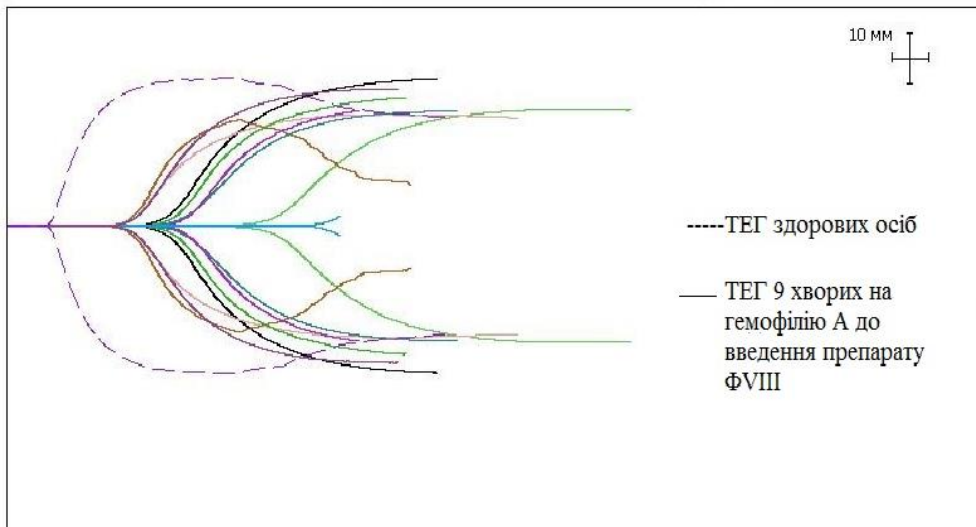


Рис. 1 - ТЕГ 9 хворих на гемофілію А у ТВ до введення концентрату препарату ФВІІІ

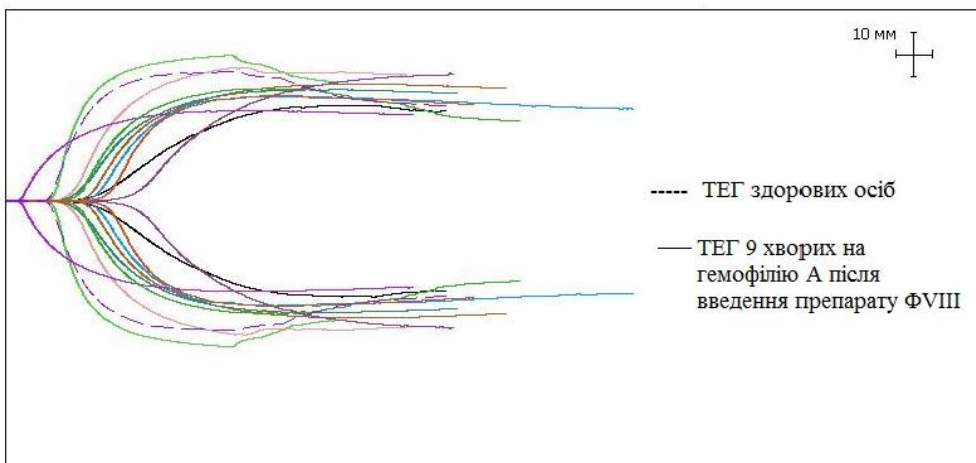


Рис. 2 - ТЕГ 9 хворих (10 випадків) на гемофілію А після введення концентрату препарату ФВІІІ

У хворих на гемофілію час до формування критичної маси тромбіну (фібрину) є значно подовженим, завдяки дефіциту прокоагулянта. Після введення розрахованої дози препарату ФВІІІ, час зсідання (утворення тромбопластину та тромбіну) нормалізується до 10,4 (2,3-16,6) [8,3-12,1] хв. (рис 2.). Також нами виявлено достовірну різницю між показниками R у I та II групах ( $p_{I-II}=0,001$ ), що вказує на компенсацію дефіциту фактора зсідання у хворих на гемофілію А у ТВ. Показник K, який залежить від кінетики (швидкості) досягнення певного рівня сили згустку – амплітуди 20 мм, у хворих обох груп майже не відрізняється від нормальних значень (у всіх випадках  $p>0,05$ ). Максимальна амплітуда (МА), що характеризує щільність згустку та залежить від вмісту тромбоцитів та фібриногену, у хворих до та після введення препарату залишалась нормальною, між групами достовірної різниці не встановлено (табл. 1). У хворих II групи після введення концентрату препарату ФВІІІ показник ТМА значно вкоротився, порівняно із хворими до введення 30,5 (22,6-49,6) [28,1-36,7] хв

проти 46,5(30,6-63,2) [41,6-49,2] хв ( $p_{I-II}=0,002$ ). Кут  $\alpha$ -Angel, побудований по дотичній до ТЕГ з точки початку утворення згустку, у I групі був меншим за норму і становив 33,0 (23,9-39,0) [29,6-36,1]°. Зниження нахилу (кута) між R і K  $<45^\circ$  вказує на гіпокоагуляцію та у хворих на гемофілію А пов'язане із дефіцитом ФВІІІ. У ТВ швидкість росту фібринової сітки приходить до норми та  $\alpha$ -Angel достовірно зростає до нормальних значень (медіана 43,9 (23,6-68,4) [38,4-48,6];  $p=0,026$ ). Як видно з табл. 1, на гіпокоагуляцію у пацієнтів I групи вказує від'ємне значення коагуляційного індексу (медіана CI -3,0(-6,8-(-1,5)) [-4,1-(-2,8)]), який після введення препарату нормалізується і становить - 0,2 (-1,4-2,5) [-0,9-0,95] при нормі (-3,0 - +3,0);  $p=0,001$ . Зниження глобального індексу та гемостатичного статусу у хворих на гемофілію обумовлене дефіцитом ФВІІІ, який після введення концентрату фактора у ТВ досягає норми.

До введення препарату із зниженим рівнем ФВІІІ пов'язане подовження показника SP, який відображає час від початку тесту до розколу кривої

ТЕГ при утворенні перших ниток фібрину. При нормі 0,25-15 хв медіана SP у I групі становила 19,1(14,4-42,4) [15,3-21,7] хв. Після введення препарату час SP зменшився до 8,4(1,9-13,5)[6,9-10,7] хв ( $p_{I-II}=0,001$ ).

Аналізуючи загальну функцію та ефективність згустку у хворих I та II групи, ми спостерігаємо деяке зниження G до 4,0 (0,2-6,6) [3,8-5,0] діни/см<sup>2</sup> та 5,0 (3,3-9,3)[4,3-6,3] діни/см<sup>2</sup>, відповідно, без достовірної різниці між показниками до та після введення концентрату препарату ФVIII (табл. 1). Показник літичного індексу LY30, який залежить від сили тромбу, через 30 хв після досягнення МА, у хворих I та II групи не зростає більше 8% та достовірної різниці між показниками у групах не виявлено. В обох групах хворих на гемофілію А ступінь фібринолізу знаходився в межах норми, що свідчить про відсутність порушень у процесі розчинення згустку у пацієнтів до та після введення у ТВ. Значення тромбодинамічного потенціального індексу (ТPI), яке залежить від показників К та МА, у хворих I та II груп знаходилось в межах норми (3,0-20,0)/с. Достовірної різниці показника у групах нами не виявлено ( $p_{I-II}>0,05$ ). Це свідчить про формування якісного згустку з достатніми гемостатичними можливостями у хворих на гемофілію до та після введення препарату у ТВ.

#### Висновки:

1. ТЕГ є надійним методом контролю профілактичного лікування та ТВ у хворих на тяжку форму гемофілії А. Аналізу підлягають показники, значення яких залежить від рівня прокоагулянтів: час реакції R, час досягнення максимальної амплітуди ТМА, кут нахилу до дотичної ТЕГ  $\alpha$ -Angel, загальний коагуляційний потенціал CI, час від початку тесту до утворення перших ниток фібрину SP.

2. Показники ТЕГ, які характеризують силу, якість, гемостатичні можливості, лізис згустку та залежать від вмісту фібриногену і тромбоцитів, не відрізняються від відповідних показників здорових осіб та є неінформативними для контролю замісної трансфузійної терапії та ТВ у хворих на гемофілію.

3. У хворих на гемофілію моніторинг профілактичного лікування та появи інгібіторів до ФVIII може здійснюватись на основі ТВ за допомогою ТЕГ у комплексі із іншими тестами дослідження гемостазу: АЧТЧ, І АЧТЧ, активність ФVIII та ФVIII: Ag.

#### References:

1. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2017. March; 67:81-5.
2. Van Den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefinethe clinical importance of inhibitors. Haemophilia. 2014. May; 20(4):76-9. DOI: 10.1111/hae.12404.
3. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th ed). Br.J.Haematol. 2013. Jan; 160(2):153-70. DOI: 10.1111/bjh.12091.
4. Ramiz S, Hartmann J, Young G, Escobar MA, Chitulur M. Clinical utility of viscoelastic testing (TEG and ROTEM analyzers) in the management of old and new

therapies for hemophilia. Am.J.Hematol. 2018. Feb; 94(2):249-56. DOI: 10.1002/ajh.25319.

5. Chitulur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, Shima M, Young G. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J. Thromb. Haemost. 2014. Jan; 12(1):103-6. DOI: 10.1111/jth.12458.
6. Furukawa S, Nogami K, Ogiwara K, Yada K, Minami H, Shima M. Systematic monitoring of hemostatic management in hemophilia A patients with inhibitor in the perioperative period using rotational thromboelastometry. J.Thromb.Haemost. 2015. Jul; 13(7):1279-84. DOI: 10.1111/jth.12987.
7. Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. Thromb J. 2015. Jan; 13:1. DOI:10.1186/1477-9560-13-1.
8. Verma A, Hemlata. Thromboelastography as a novel viscoelastic method for hemostasis monitoring: Its methodology, applications, and constraints. Glob.J. Transfus.Med. 2017. Mar; 2(1):8-18. DOI:10.4103/GJTM.GJTM\_4\_17
9. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. Crit. Care. 2014. Sep, 27; 18(5):518. DOI: 10.1186/s13054-014-0518-9.
10. Lamoshi AY, Wilson AM. Thromboelastography parameters versus classical coagulation profile in trauma patients: Retrospective study. Nigerian J. Surgical Research. 2016. Nov; 17(2):33-7. DOI: 10.4103/1595-1103.194214.
11. Krasivska VV, Stasyshyn OV, Novak VL. Laboratorna diagnostyka vrodzhenyh gemoragichnyh zahvoruvan. Lviv: RVA Triumf; 2014. P.71.
12. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. Haemophilia. 2014. May; 20(4):94-8. Doi: 10.1111/hae.12408.

УДК 616.151.514-085-071

#### РОЛЬ ТРОМБОЭЛАСТГРАФИИ В КОНТРОЛЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А БЕЗ ИНГИБИТОРОВ

В.В. Красивская<sup>1</sup>, А.В. Стацишин<sup>2</sup>, М.М. Семерак<sup>2</sup>, О.М. Гушницький<sup>3</sup>

ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины»,

<sup>1</sup>Лаборатория иммунологии и генетики неоплазий крови,

<sup>2</sup>Отделение общей и гематологической хирургии,

<sup>3</sup>Центр трансплантации стволовых и гемопоэтических клеток, г. Львов, Украина,

ORCID ID: 0000-0002-7048-0711,

ORCID ID: 0000-0002-8366-5926,

ORCID ID: 0000-0001-7394-2590,

ORCID ID: 0000-0003-2106-5623,

e-mail: ipktn@ukr.net

**Резюме.** Цель. На основе изучения показателей ТЭГ и традиционных тестов исследования гемостаза усовершенствовать лабораторный мониторинг профилактического лечения препаратами концентратов факторов тяжелых гемофилий А.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено у 9 больных тяжелой формой гемофилии А без ингибиторов, профилактическая доза лечения которых составляла  $45 \pm 5$  МЕ / кг фактора свертывания VIII (ФVIII) 2 раза в неделю. Определение проводили на плановом визите в тесте восстановления (ТВ) (доза  $60 \pm 5$  МЕ / кг). Анализировали показатели ТЭГ в комплексе с показателями гемостаза, активностью ФVIII, антигеном ФVIII (ФVIII: Ag), антигеном фактора Виллебранда (vWF: Ag).

**Результаты.** До введения препарата ФVIII тесты, обуславливающие коагуляционный гемостаз, были достоверно удлинены по сравнению со здоровыми лицами. В ТВ до введения препарата показатели ТЭГ, которые зависят от уровня прокоагулянтов, нарушены в сторону гипокоагуляции. Через 30 мин после введения АЧТВ, И АЧТВ, активность ФVIII и ФVIII: Ag, R, TMA,  $\alpha$ -Angel, СИ, SP нормализуются.

**Выводы.** ТЭГ является надежным методом контроля профилактического лечения и ТВ у больных тяжелой формой гемофилии А. Анализу подлежат показатели, значения которых зависят от уровня прокоагулянтов: время реакции R, время достижения максимальной амплитуды TMA, угол наклона к касательной ТЭГ  $\alpha$ -Angel, общий коагуляционный потенциал СИ, время от начала теста до образования первых нитей фибрина SP. Показатели ТЭГ, характеризующие силу, качество, гемостатические возможности, лизис сгустка и зависят от содержания фибриногена и тромбоцитов, не отличаются от соответствующих показателей здоровых лиц и является неинформативными для контроля заместительной трансфузионной терапии и ТВ у больных гемофилией. У больных гемофилией мониторинг профилактического лечения и появления ингибиторов к ФVIII может осуществляться на основе ТВ с помощью ТЭГ в комплексе с другими тестами исследования гемостаза: АЧТВ, И АЧТВ, активностью ФVIII и ФVIII: Ag.

**Ключевые слова:** гемофилия, профилактика, тромбозастиаграфия.

UDC 616.151.514-085-071

#### THROMBOELASTOGRAPHY SIGNIFICANCE IN THE MONITORING OF PROPHYLACTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS

V.V. Krasivska<sup>1</sup>, O.V. Stasyshyn<sup>2</sup>, M.M. Semerak<sup>2</sup>, O.M. Tushnytskyi<sup>3</sup>

State institution "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine under the NAMS of Ukraine"

<sup>1</sup>Laboratory of immunology and genetics of blood cell neoplasia,

<sup>2</sup>Department of general and hematological surgery,

<sup>3</sup>Hemopoietic stem cells transplantation center,

Lviv, Ukraine,

ORCID ID: 0000-0002-7048-0711,

ORCID ID: 0000-0002-8366-5926,

ORCID ID: 0000-0001-7394-2590,

ORCID ID: 0000-0003-2106-5623,

e-mail: ipktn@ukr.net

**Abstract.** Prophylactic treatment of patients with hemophilia A and B is conducted to prevent spontaneous bleeding and the development of hemophilic arthropathy. The high cost of concentrate coagulation factors requires their optimized and rational use. The study of pharmacokinetics (incremental recovery-IR) is the basis for choosing the dose of the concentrate, the frequency of administration and the control of the development of inhibitors. In addition, global laboratory methods, in particular thromboelastography (TEG), are used to control therapy. During monitoring of the prophylaxis with activated partial thromboplastin time (APTT) and FVIII activity, the cause of the discrepancy may be unaccounted content of the tissue factor, the amount and the aggregative function of the thrombocytes, which are also involved in the coagulation process. Therefore, the study of TEG informativity for the assessment of hemostatic effects and the control of treatment with concentrates of factors in hemophilia patients is a relevant problem.

**Aim.** To study TEG and traditional hemostasis tests to improve laboratory monitoring of concentrate agents' prophylactic treatment for patients with hemophilia A.

**Materials and methods.** The study was performed in nine patients with severe hemophilia A, who received prophylactic treatment by prolonged recombinant FVIII concentrate at a dose of  $45 \pm 5$  IU/ kg two times a week. According to international recommendations, all the patients were tested for incremental recovery (IR) of the administered concentrate FVIII in a dose of  $60 \pm 5$  IU/kg during their routine visits. Pre- and post-infusion coagulation tests and TEG (TEG 5000® Haemoscope Corp., Niles IL) were performed.

**Results.** Pre-infusion the indicators of coagulation tests that characterized coagulation hemostasis (APTT-72,9 sec, FVIII-1,1%) were prolonged. 30 minutes post-infusion the abnormal value came to the norm. The prothrombin time (PT), the fibrinogen level and quantity of platelets in the IR test did not differ from the corresponding values of healthy individuals. In TEG, the prolonged reaction time to clot formation R (21,9 sec), the time of maximum amplitude TMA (46,5 sec), the time of initial fibrin formation SP (19,1 min), the reduced rate of initial clot strengthening  $\alpha$ -Angel (33,0°), negative value of coagulation index CI (-3,0) indicate a violation of the enzymatic phase of blood clotting. Post-infusion of the calculated dose of the medication, all of the abnormal parameters returned to normal. In IR test, TEG parameters that characterize strength, quality, hemostatic capabilities, and lysis of the clot and depend on the level of fibrinogen and platelets do not differ from those of healthy individuals.

**Conclusion.** TEG can be a reliable method for monitoring prophylactic treatment and IR in patients with hemophilia A. The following parameters that depend on the level of procoagulants should be analyzed: the reac-

tion time to clot formation R, the time of maximum amplitude TMA, initial fibrin formation SP, the rate of initial clot strengthening  $\alpha$ -Angel, the total coagulation potential CI. TEG parameters that characterize strength, quality, hemostatic capabilities, and lysis of the clot and depend on the level of fibrinogen and platelets are not informative for monitoring prophylactic treatment and IR in patients

with hemophilia. Monitoring of prophylaxis and development of inhibitors by IR in patients with hemophilia can be done using TEG in combination with coagulation tests (APTT, IAPTT, FVIII activity, FVIII: Ag).

**Keywords:** hemophilia, prophylaxis, thromboelastographic.

Стаття надійшла в редакцію 16.02.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.64.  
УДК 616.147.3-007.64-018.2-074

## КЛІНІЧНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ЗМІН СТІНКИ ВАРИКОЗНО РОЗШИРЕНИХ ВЕН У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРІОДУ

Б.В. Криса

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургії № 1,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-7822-785X,  
e-mail: bodja.ua@gmail.com*

**Резюме.** Мета роботи. Клінічна оцінка мікроструктурних змін венозної стінки при варикозному розширенні вен у жінок репродуктивного періоду.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено у 2015–2018 роках на базі кафедри хірургії № 1 Івано-Франківського національного медичного університету. Залучено 43 жінки віком від 18 до 39 років. Під час операції брали фрагменти підшкірної вени і фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Після зневоднення вени заливали парафіном. Готували зрізи товщиною 5-7 мкм і фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізоном. Вивчали зрізи стінки на світловому мікроскопі «CARL ZEISS Axiostar-plus».

**Результати та їх обговорення.** Візуально видалені вени нерівномірно розширені, у зонах варикозних вузлів витончені. При мікроскопічному дослідженні у початкових стадіях варикозної хвороби (клас С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub> за СЕАР) виявляються гіпертрофія м'язової оболонки, запальні інфільтрати, частково заміщені сполучною тканиною. При декомпенсації венозного відтоку (клас С<sub>3</sub> за СЕАР) набряк і гіпертрофія стінки змінюються атрофією м'язитів, збільшенням кількості сполучної тканини, гіалінозом артеріол мікроциркуляторного русла стінки вени, розростанням грубоволокнистої сполучної тканини, яка заміщає гладком'язові волокна.

**Висновки.** При прогресуванні варикозного розширення у стінці вени розвиваються дегенеративно-деструктивні зміни у вигляді гіалінозу і заміщення гладком'язових волокон сполучною тканиною. Клінічне прогресування венозної недостатності відповідає варикозній трансформації стінки вени і корелює із прогресуванням деструктивних патогістологічних змін вени, що свідчить про її незворотні морфологічні зміни.

**Ключові слова:** варикозна хвороба, морфологічні зміни вени.

**Вступ.** Незважаючи на успіхи у лікуванні хворих з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок (ВРВНК), зберігається значна кількість невирішених питань і проблем теоретичного і практичного характеру. Багато незрозумілого залишається у етіопатогенезі варикозної хвороби (ВХ), який фактично представлений набором факторів ризику, пріоритетність і значення яких може бути різна. Недостатньо вивчені морфологічні зміни, які розвиваються у стінці вени при її варикозній трансформації (ВТ) [1].

В останні десятиліття, крім механічних, гемодинамічних та гормональних факторів розвитку ВХ, значну увагу приділяють вивченню факторів ризику хвороби, які не піддаються корекції, носять вроджений характер і є тим фоном, на якому при певних умовах розвивається ВТ. Серед них виділяють конституційні (анатомічні) особливості морфологічної будови стінки вен на тлі спадкової дисплазії сполучної тканини, як порушення розвитку органів і тканин у ембріогенезі та в постнатальному періоді [2, 3].

Клініко-морфологічними проявами дисплазії сполучної тканини є порушення фізичного розвитку, скелетні аномалії, ураження шкіри органів зору, м'язової, репродуктивної та серцево-судинної системи. Компонентами розвитку ВТ є комплекс патологічних змін, який включає ураження вен (патологічна звивистість, варикозний процес, фіброз судин) та ендотеліальну дисфункцію [4].

**Обґрунтування дослідження.** У зв'язку з тим, що структурні аномалії венозної системи внаслідок слабкості сполучної тканини частіше зустрічаються у жінок, можна вважати гестаційний період у них фактором подвійного ризику реалізації і маніфестації судинних дефектів [5]. Поява ВРВНК свідчить про несприятливий стан стінок венозної системи, який розвивається під час вагітності, та морфологічну дисфункцію їх сполучної тканини [6, 7]. Підтвердженням ролі сполучної тканини у розвитку ВХ є дані про те, що хронічні захворювання вен (ХЗВ) є одним із найчастіших системних проявів патології [8].

Структурна перебудова стінки судин впливає на стан венозної системи нижніх кінцівок, зокрема на її функціональні можливості, які виявляють за допомогою ультразвукового ангіосканування. Зокрема, у цих пацієнтів визначається клапанна неспроможність остіального клапану з вираженим вертикальним рефлюксом. Проявом клапанної неспроможності перфорантних вен голілки і стопи є горизонтальні рефлюкси на цих рівнях [9].

Клінічно феномен морфологічної дисплазії сполучної тканини проявляється раннім розповсюдженням ураження венозної системи, ускладненим протіканням захворювання, частим розвитком рецидивного варикозу після різних типів лікування, що може бути обумовлено морфологічними особливостями будови підшкірних вен [10, 11, 12].

**Мета дослідження.** Клінічна оцінка особливостей мікроструктурних змін венозної стінки при варикозному розширенні вен у жінок репродуктивного періоду.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено у 2015–2018 роках на базі кафедри хірургії № 1 Івано-Франківського національного медичного університету і клініко-діагностичного центру м. Івано-Франківськ. Залучено 43 жінки віком від 18 до 39 років. Критерії включення – жінки з ВРВНК, які підписали поінформовану згоду про участь в дослідженні. Критерії виключення – жінки з тромбофлебітом та відмова від участі у дослідженні. У спостереженнях переважав клас С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub> клінічних ознак ХЗВ за СЕАР.

Для морфологічного дослідження під час операції брали фрагменти великої підшкірної вени довжиною до 1,5 см у ділянці сафено-фemorального з'єднання. Взятий матеріал фіксували 48 годин у 10% розчині нейтрального формаліну (рН=7,0-7,2). Після зневоднення фрагменти вени заливали парафіном в апараті карусельного типу «ТМ-4М».

При виготовленні мікропрепаратів використовували стандартні протоколи ущільнення і зневоднення тканин на апараті «Thermo Scientific STP 20» з подальшою заливкою в парафін і приготування зрізів товщиною 5-7 мкм на мікротомі «Місгом НН 325». Депарафіновані зрізи фарбували гематоксилін-еозинном, пікрофуксином, за методикою Ван Гізона, для виявлення ступеню склерозу. Патологічні зміни оцінювали напівкількісним методом залежно від ступеня вираження флєбосклерозу (слабо, помірно, різко виражені зміни). Мікрофотографування гістологічних зрізів стінки вен виконували на світловому мікроскопі «CARL ZEISS Axiostar-plus» із збільшенням 75–600<sup>x</sup> цифровою фотокамерою «Canon camPS».

Гістологічні препарати виготовлені у патогістологічній лабораторії кафедри патоморфології та судової медицини Івано-Франківського національного медичного університету і консультовані доктором медичних наук, професором І.О. Михайлюком.

**Результати дослідження.** При розвитку ВРВНК візуально видалені вени нерівномірно розширені з вузлуватими витонченими вип'ячуваннями стінки – варикозними вузлами. Вени видовжені, а у зонах варикозних вузлів – скручені із витонченою стінкою, що разом із їх розширенням є наслідком хронічної гіперволемії і/або венозної гіпертензії.

Видовження судини при мікроскопічному дослідженні супроводжується збільшенням кількості поздовжніх м'язових волокон та гіпертрофією. Стадія компенсації варикозних змін (до початку розвитку стійкого набряку тканин) характеризується гіпертрофією м'язової оболонки, фіброеластозом інтими, утворенням островків лейоміоцитів, які з часом перероджуються у запальний інфільтрат і заміщуються сполучною тканиною. При декомпенсації венозного відтоку набряк навколишніх тканин і гіпертрофія стінки змінюються дистрофією, атрофією міозитів, збільшенням кількості сполучної тканини.

При дослідженні фрагментів проксимального відділу великої підшкірної вени вен жінок із ВРВНК незначні морфологічні зміни у препаратах були вияв-

лені у 8 спостереженнях (18,6%). У жінок цієї групи спостерігали варикозне розширення вен без клінічних ознак хронічної венозної недостатності. Мікроскопічні зміни стінки судини у них характеризувались незначними змінами строми і м'язової тканини. У цілому мікроструктура стінки вени була збережена, спостерігалось потовщення вени за рахунок набряку (рис. 1).

Такий стан визначається в літературі як міжм'язовий (інтерфасцикулярний) фіброз, при якому товщина стінки фактично не змінюється, а лише проходить рівномірне ущільнення сполучнотканинних прошарків між пучками м'язових волокон [1]. Такі зміни зустрічаються при компенсованих формах ВРВНК (клас С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub> клінічних ознак ХЗВ за СЕАР). Виявлені зміни морфологічної картини будови стінки великої підшкірної вени характерні для початкової стадії розвитку ХЗВ. Аналіз результатів клінічних обстежень даних 8 пацієнток це підтверджує. Всі вони були у віці до 40 років і звернулись за медичною допомогою з приводу ВРВНК із компенсованими її проявами, а ХВН у них не переважала клас С<sub>2</sub>.

При гістологічному дослідженні 23 препаратів (53,5%) проксимального відділу великої підшкірної вени у жінок із субкомпенсованими проявами венозної недостатності, які відповідали класу С<sub>2</sub> клінічних ознак ХЗВ за СЕАР, були зареєстровані значні зміни морфологічної будови у вигляді гіпертрофії гладком'язових елементів і помірного флєбосклерозу, який являв собою подальший етап розвитку ХЗВ. Зміни, виявлені у гістологічних препаратах, були неоднорідними, постійно виявлялась гіпертрофія гладких м'язів. Разом з фіброзом колагенового каркасу і змінами в стромі, виявляли множинне вrostання колагенових структур у гладком'язеві пучки (Рис. 2).

Перебудова медії характеризувалась атрофічними змінами еластичного каркасу. Склеротичні зміни у стромі стінки вен мали схильність до утворення обмежених рубцевих полів, у яких спостерігалась атрофія гладком'язевих волокон, оточених рубцевою тканиною. Розвивалась гіпертрофія ендотеліальної оболонки, порушення мікроциркуляторного русла стінки вени, венозний застій і мікрокрововиливи у стінці. У сполучнотканинних прошарках виявляли відкладання гіаліну, поєднане із діеластозом (рис. 3).

У 12 жінок (27,9%) із вираженими проявами ВХ (клас С<sub>3</sub> клінічних ознак ХЗВ за СЕАР) виявлено множинні вогнища склерозу варикозно трансформованої стінки. У гістологічних препаратах цієї групи хворих звертала увагу перебудова середньої оболонки вени з перевагою склеротичних змін. Стінка вени втрачала свої риси: від інтими до адвентиції розміщувалась щільна волокниста сполучна тканина, у якій неоднорідно розміщувались залишки атрофованої гладком'язової тканини. Відмічався гіаліноз артеріол різного калібру мікроциркуляторного русла стінки вени та розростання в них сполучної тканини. Такий вид перебудови стінки вени можна характеризувати як рубцевий склероз із гіалінозом і атрофією гладком'язової тканини з наступним її витонченням і розширенням (рис. 4).

Таким чином, патоморфологічній картині ураження стінки великої підшкірної вени відповідають процеси, які характеризують прогресування варикозної хвороби і хронічної венозної недостатності: від потовщення стінки вени за рахунок її набряку і між'язового фіброзу при початкових проявах варикозної хвороби і компенсованих порушеннях венозного відтоку до вираженої сполучнотканинної перебудови всієї стінки вени, заміщення гладком'язового компоненту щільною волокнистою сполучною тканиною і гіалінозом артеріол мікроциркуляторного русла стінки вени при суб- і декомпенованих порушеннях венозного відтоку із нижніх кінцівок.

**Обговорення результатів.** Враховуючи дані клінічних і морфологічних досліджень стінки великої підшкірної вени у жінок репродуктивного періоду, оперованих з приводу ВРВНК, можна припустити, що дегенеративно-дистрофічні зміни у вигляді гіалінозу і заміщення гладком'язових волокон сполучною тканиною з наступним флебосклерозом супроводжують прогресування хронічної венозної недостатності. Ці зміни погіршують функціональні властивості стінки вени і прискорюють декомпенсацію хронічної венозної недостатності.

У цілому у патоморфологічній картині ураження великої підшкірної вени при її варикозній трансформації спостерігаються наступні процеси: гіпертрофія гладких м'язових волокон і набряк тканин стінки вени із слабо вираженим флебосклерозом та збереженою структурою гладком'язових волокон при початкових і компенсованих формах варикозної хвороби.

Наростання декомпенсації венозного відтоку і прогресування венозної недостатності мікроскопічно відзначається прогресуванням гіпертрофії стінки вени за рахунок заміщення гладком'язових волокон гіаліном і розростання сполучної тканини. В подальшому розвивається гіаліноз артеріол мікроциркуляторного русла стінки вени і розростання грубоволокнистої

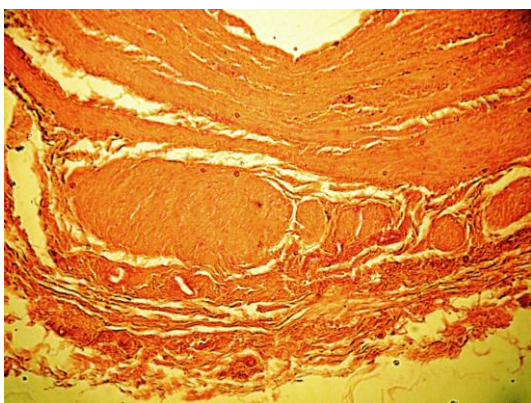
сполучної тканини із практично повним заміщенням гладком'язових волокон.

Узагальнюючи отримані дані, можна припустити, що морфологічні зміни у венозній стінці при ВРВНК у жінок репродуктивного періоду, які мали одну або більше вагітностей, можуть розвиватись ще до або під час вагітностей, а відсутність повної інволюції варикозу або його прогресування після пологів можна пояснити подальшим розвитком деструктивних морфологічних змін.

Це припущення відповідає сучасним поглядам, згідно з якими вважається, що під час вагітності головним етіологічним фактором розвитку ВХ є вроджена дисплазія сполучної тканини, яка викликає морфологічну перебудову венозної стінки і появу спадково запрограмованого розвитку патології, що проявляється слабкістю елементів судини, зокрема її сполучної тканини і гладкої мускулатури, дисфункцією і пошкодженням ендотелію, пошкодженням венозних клапанів, порушенням мікроциркуляції в стінці вени [1, 9]. Крім того, компресія нижньої порожнистої і здухвинних вен маткою, яка збільшується, веде до зростання тиску у венах нижніх кінцівок і прискорює розвиток ХВН.

Важливим етіологічним чинником у жінок є ріст концентрації прогестерону, який починається у першому триместрі. Прогестерон стимулює дегенеративно-дистрофічні зміни у колагенових і еластичних волокнах, сприяє зниженню тонуусу стінок вен і розширенню їх просвіту, що веде до розвитку клапанної недостатності і декомпенсації венозного відтоку [4, 5, 8].

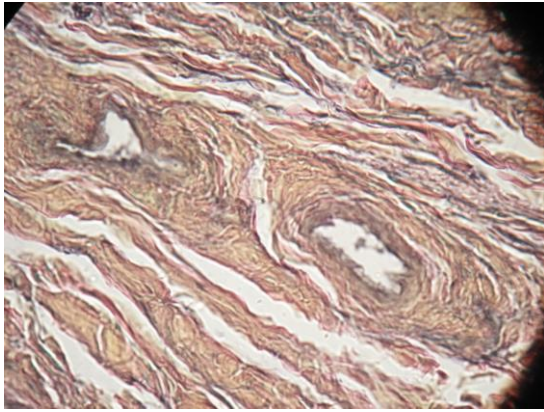
Таким чином, дослідження морфофункційних змін, які проходять у стінці вени при прогресуванні ВРВНК, розширює уявлення про ланки етіології і патогенезу хронічних захворювань вен нижніх кінцівок, зокрема у жінок репродуктивного періоду, і дозволяє рекомендувати оптимальні методи профілактики і лікування на різних стадіях захворювання.



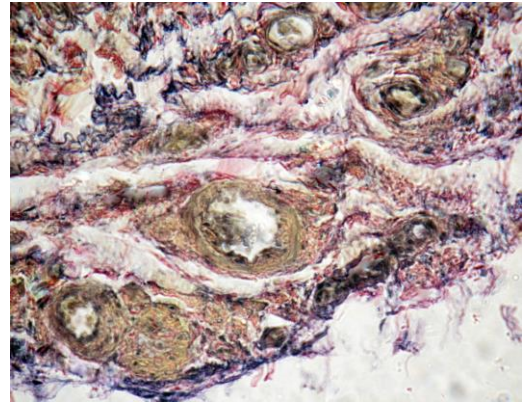
**Рис. 1.** Гіпертрофія гладких м'язових волокон і набряк тканин стінки вени, слабо виражений флебосклероз проксимального відділу великої підшкірної вени. Структура гладком'язових волокон збережена. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення -  $\times 375$ .



**Рис. 2.** Виразений набряк стінки вени, крововиливи та венозний застій у стінці, гіпертрофія і фрагментування гладком'язових волокон, порушення мікроциркуляторного русла стінки вени. Фарбування гематоксиліном і еозином. Збільшення -  $\times 375$ .



**Рис. 3.** Гіпертрофія стінки вени за рахунок вираженого заміщення гладком'язових волокон гіаліном і розростання сполучної тканини. Гіаліноз артеріол мікроциркуляторного русла стінки вени. Фарбування пікрофуксином за методикою Ван Гізона. Збільшення -  $\times 600$ .



**Рис. 4.** Виразений гіаліноз артеріол мікроциркуляторного русла стінки вени. Розростання грубо-волокнистої сполучної тканини із тотальним заміщенням нею гладком'язових волокон. Фарбування пікрофуксином за методикою Ван Гізона. Збільшення -  $\times 600$ .

#### Висновки:

1. У міру прогресування варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок у стінці вени розвиваються дегенеративно-деструктивні зміни у вигляді гіалінозу і заміщення гладком'язових волокон грубо-волокнистою сполучною тканиною, що погіршує функціональні властивості стінки вени і прискорює розвиток декомпенсації хронічної венозної недостатності.
2. Клінічне прогресування хронічної венозної недостатності при варикозній хворобі відповідає макро-структурній варикозній трансформації стінки вени і корелює із прогресуванням деструктивних патогістологічних змін стінки вени, що свідчить про незворотні морфофункційні зміни вени.

#### References:

1. Mel'nikov MV, Yerofeyev NP, Shchiraya YeA, Vinnichuk SA, Turina AV. Patomorfologicheskoye i biomekhanicheskoye izmeneniya stvola bol'shoy podkozhnoy veny pri varikoznoy bolezni. Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya. 2014;12(4):56-60.
2. Potapov MP, Staver YeV. Kliniko-laboratornyye kriterii nespetsificheskoy displazii soyedinitel'noy tkani kak prediktory retsidiva varikoznoy bolezni nizhnikh konechnostey. Flebologiya. 2013;4:25-9.
3. Nuyting L, Freund M, Lagae L, Pierard G, Hrmanns-Le T, De Paeppe A. Classical Ehlers-Danlos Syndrome Caused by a Mutation in Type I Collagen. Am. J. Hum Genet. 2000; 66:1398-402.
4. Nazarenko LH. Dysplaziya spoluchnoy tkanyny: rol' v patolohiyi lyudyny i problemakh hestatsiyonoho periodu (Ohlyad). Zhinochyy likar. 2010;1:42-8.
5. Mozes VG, Mozes KB. Klinicheskoye proyavleniya sistemnogo porazheniya soyedinitel'noy tkani u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta s varikoznym rasshireniyem ven. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2006;1:87-90.

6. Hoshchyns'kyu VB, Prodan AM, Pyatnychka OZ. Morfolohichni, klinichni ta biokhimichni paraleli dysfunktsiyi spoluchnoy tkanyny u khvorykh na varykoznu khvorobu nyzhnikh kintsivok. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya «Medytsyna». – 2014;1(49):59-64.
7. Krysa, J, Jones GT, van Rij AM. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology. 2012; 27(7):329–35.
8. Yupatov YeYU. Khronicheskaya venoznaya nedostatocnost' i beremennost'. Prakticheskaya meditsina. 2009;34(2):44-8.
9. Dzyubanovs'kyu IYA, Prodan AM, Pyatnochka OZ. Ul'trazvukovi zminy pry varykozniy khvorobi nyzhnikh kintsivok na foni dysplaziyi spoluchnoy tkanyny. Ukrayins'kyy zhurnal khirurhiyi. 2017;2(33):21-7.
10. Hoshchyns'kyu VB, Havrylyuk MV, Pyatnychko OZ. Varykoznyy syndrom na grunti nedyferentsiyovanoy dysplaziyi spoluchnoy tkanyny, yak prychyna pislyaoperatsiyonoho retsydyvu varykoznykh ven. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu. «Medytsyna». 2012;45(3):24-6.
11. Mashchenko YUV, Tsareva OA, Maslyakova GN, Tsareva MO. Morfolohicheskoye osobennosti bol'shoy podkozhnoy veny u bol'nykh varikoznoy boleznyu asotsirovannoy s displaziyey soyedinitel'noy tkani. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2014;6:4-7.
12. Lee BB. Current concept of venous malformation (VM). Phlebology. 2003;43:197-203.

УДК 616.147.3-007.64-018.2-074

#### КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Б.В. Крыса

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра хирургии № 1,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-7822-785X,  
e-mail: bodja.ua@gmail.com

**Резюме.** Цель работы. Клиническая оценка микроструктурных изменений венозной стенки при варикозном расширении вен у женщин репродуктивного периода.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в 2015-2018 годах на базе кафедры хирургии № 1 Ивано-Франковского национального медицинского университета. Привлечено 43 женщины в возрасте от 18 до 39 лет. Во время операции делали забор фрагмента подкожной вены и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После обезживания вену заливали парафином. Готовили срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и изучали на световом микроскопе.

**Результаты и их обсуждение.** Визуально удалённые вены расширены и истончены в зонах варикозных узлов. При микроскопическом исследовании в начальных стадиях варикозной болезни (класс C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> по CEAP) развивается гипертрофия мышечной оболочки, воспалительные инфильтраты, частично замещённые соединительной тканью. При нарастании декомпенсации венозного оттока (класс C<sub>3</sub> по CEAP) развивается атрофия миоцитов и гиалиноз артериол микроциркуляторного русла стенки вены, увеличивается количество соединительной ткани, разрастается грубоволокнистая соединительная ткань, которая замещает гладкомышечные волокна.

**Выводы.** При прогрессировании варикозного расширения в стенке вены развиваются дегенеративно-деструктивные изменения в виде гиалиноза и замещения гладкомышечных волокон соединительной тканью. Клиническое прогрессирование венозной недостаточности соответствует варикозной трансформации стенки вены и коррелирует с прогрессированием деструктивных патогистологических изменений вены, что свидетельствует о необратимых морфологических изменениях.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, морфологические изменения вены.

UDC 616.147.3-007.64-018.2-074

#### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF CHANGES IN VARICOSE VEIN WALL IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE

B.V. Krysa

Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Surgery No. 1, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-7822-785X,  
e-mail: bodja.ua@gmail.com

**Abstract.** Research objectives. Clinical assessment of microstructural changes in the venous wall at varicose veins in women of childbearing age.

**Materials and methods.** The research was conducted in 2015-2018 based on the Chair of Surgery No. 1 of Ivano-Frankivsk National Medical University. Forty-three women aged from 18 to 39 were involved. During the operation, we took fragments of the subcutaneous vein, which was fixed in the neutral formalin solution. The veins were filled with paraffin after dehydration. The wall sections were stained with hematoxylin-eosin and picro-fuchsin according to Van Gieson and studied on a light microscope CARL ZEISS Axiostar-plus.

**Results and their discussion.** During the research, minor morphological changes have been found in eight observations (18.6%). The women of this group had a varicose vein disease of C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> clinical class according to CEAP. Microscopic changes were characterized by minor changes in stroma and muscle tissue, the wall structure is saved. This condition is determined as an intermuscular fibrosis, which is a feature of initial manifestations. Analysis of the clinical research results confirms this. All patients were under the age of 40 and sought medical attention with compensated manifestations of disease.

At the histological study of 23 drugs (53.5%), women with C<sub>2</sub> clinical class according to CEAP had significant changes in the form of hypertrophy of smooth muscles and moderate phlebosclerosis. The sclerotic scarry fields and smooth muscle atrophy with microbleeding have been formed in the vein wall.

Twelve women (27.9%) with C<sub>3</sub> clinical class according to CEAP had the multiple sclerosis centers of a varicose transformed vein that lost its features: a connective tissue was with the remains of smooth muscles from the intima to adventitia. We noted the hyalinosis of microvasculature arterioles of the vein wall. This reconstruction of the vein wall can be characterized as a scary sclerosis with hyalinosis and atrophy of smooth muscles.

Thus, the pathomorphological presentation of varicose vein wall disease belongs to processes that characterize the progression of varicose vein disease and chronic venous insufficiency: from thickening of the vein wall due to edema and intermuscular fibrosis at the initial manifestations of disease to severe connective tissue reconstruction of the entire wall, replacement of the muscular component with the dense fibrous connective tissue and hyalineinosis of the walls of arterioles of the microcirculatory bloodstream at decompensation of the venous return.

**Conclusions.** The degenerative and destructive changes in the form of hyalinosis and replacement of smooth muscle fibers with connective tissue develop at the varicose vein wall progression. Clinical progression of venous insufficiency corresponds to varicose vein wall transformation and correlates with the progression of destructive histological changes in the vein, indicating the irreversible morphological changes.

**Keywords:** varicose vein disease, morphological changes in the veins.

Стаття надійшла в редакцію 02.07.2018 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.69.

УДК 616-08 + 616.12-008.331.1 + 616.61-002

**ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕЛЬДОНІУ ДИГІДРАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ПІСЛОНЕФРИТОМ**

О.Р. Лучко

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені професора М.М. Бережницького, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-2388-055X, e-mail: oxiluchko@gmail.com*

**Резюме.** Метою було дослідити ефективність мельдонію дигідрату у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з хронічним піелонефритом (ХПН).

Матеріали і методи дослідження. До дослідження включено 40 хворих на АГ II ступеня з ХПН, яких, залежно від лікування, поділено на дві групи: I група – 20 хворих, які отримували фіксовану низькодозову комбінацію периндоприлу аргінін, індапаміду, амплодипіну та аторвастатину; II – 20 хворих, які отримували на тлі базової терапії мельдоній дигідрат.

Оцінку ефективності мельдонію дигідрату визначали за динамікою показників пружно-еластичних властивостей судин (швидкість поширення пульсової хвилі – ШППХ, плече-гомільковий судинний індекс – САVI, індекс жорсткості аорти – ІЖА, товщина інтимо-медіального комплексу – ТІМК) та ендотеліальної дисфункції (ЕД) (ендотелін-1 – ЕТ-1, ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕЗВД і ЕНВД).

Результати дослідження. Відзначено зниження ШППХ ( $p < 0,05$ ) і САVI ( $p < 0,05$ ) у хворих двох груп, однак більш виражені зміни наприкінці лікування були у хворих II групи. Через 12 місяців лікування у всіх обстежених однаковою мірою зменшувався ІЖА ( $p < 0,05$ ), проте значно швидша динаміка була у хворих при додатковому застосуванні мельдонію дигідрату ( $p < 0,05$ ). Подібна тенденція спостерігалася щодо ТІМК, швидше і більш виражене її зменшення ( $p < 0,05$ ) у хворих II групи.

Мельдоній дигідрат у комплексному лікуванні сприяв вираженішому зниженню вмісту ЕТ-1 ( $p < 0,05$ ) порівняно з базовою терапією, при цьому спостерігалася суттєве поліпшення функції ендотелію за більш динамічним збільшенням ЕЗВД ( $p < 0,05$ ) та ЕНВД ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Мельдоній дигідрат у комплексному лікуванні хворих на АГ з ХПН сприяє регресу жорсткості артерій.

**Ключові слова:** мельдоній дигідрат, артеріальна гіпертензія, хронічний піелонефрит, пружно-еластичні властивості судин, ендотеліальна дисфункція.

**Вступ.** Згідно з сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH), лікування артеріальної гіпертензії (АГ) полягає не тільки у безпосередньому зниженні артеріального тиску (АТ) до цільових значень, але й у дотриманні принципу органопroteкції як основи покращення індивідуального та популяційного прогнозу [1]. Найбільш перспективною щодо цього є стратегія збереження функціонального стану та структури артерій [2], які першими уражаються при АГ. А це є підґрунтям для розвитку дисфункції й структурних змін в інших важливих органах, зокрема нирок [1, 2, 3].

Відомо, що у хворих на АГ із супутньою хронічною хворобою нирок (ХХН), зокрема хронічним піелонефритом (ХПН), розвиток артеріальної жорсткості, яка реалізується через зміну пружно-еластичних властивостей артерій та ендотеліальну дисфункцію (ЕД) [3, 4], є швидшим і більш виразним. Лікування, спрямоване на гальмування або навіть на регрес жорсткості артерій, спроможне попередити розвиток «хибного кола» кардіоренального континууму [2, 4].

Мельдоній дигідрат є представником групи фармакологічних засобів – інгібіторів поліфосфоінзитидної системи клітинної сигналізації з явно вираженою плейотропністю [5], що дозволяє йому виявляти цілий спектр позитивних клінічних ефектів. Результати численних клінічних досліджень показали, що він сприяє нормалізації АТ, поліпшенню добового профілю і систоло-діастолічної функції лівого шлуночка, сповільнює його ремоделювання, зменшує інтенсивність вільнорадикальних процесів та ін. [5, 6]. Проте не досліджено ефективність цього препарату в комплексному лікуванні хворих на коморбідну патологію, а саме – АГ із ХПН.

**Мета роботи:** дослідити ефективність впливу мельдонію дигідрату на показники пружно-еластичних властивостей судин та ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним піелонефритом.

**Матеріал і методи дослідження.** До дослідження включено 40 хворих (24 чоловіків та 16 жінок у віці від 35 до 70 років 58 [45; 68] років) на АГ II ступеня з ХПН. Тривалість АГ становила 8 [5; 15], а ХПН – 5 [3; 7] років. У 21 (52,5 %) хворого на АГ з ХПН встановлено хронічну хворобу нирок (ХХН) I

стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 117,2[ 95,8; 119,5] мл/хв x 1,73м<sup>2</sup>), у 19 (47,5 %) – ХХН II стадії (ШКФ – 82,2 [75,4; 88,0] мл/хв x 1,73 м<sup>2</sup>).

Основними критеріями включення хворих у дослідження були: наявність АГ II стадії II ступеня та ХПН в неактивній фазі – не менше ніж через 6 місяців після останнього загострення, письмова згода хворого. Критеріями виключення з дослідження були: вторинна артеріальна гіпертензія, супутня ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), хронічна ниркова недостатність, діабетична нефропатія та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

З метою дослідження ефективності мельдонію дигідрату в комплексному лікуванні коморбідної патології хворих на АГ з ХПН рандомізували на дві групи. Усі пацієнти були репрезентативні за стадіями АГ, ХХН і ШКФ. I групу склали 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували базову терапію; II – 20 хворих на АГ з ХПН, які отримували на тлі базової терапії синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат у дозі 500 мг на добу впродовж 10 днів шляхом внутрішньовенного введення (5 мл, 10,0 % розчин) з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 750 мг на добу протягом 1 місяця.

Базова терапія полягала у призначенні фіксованої низькодозової комбінації і АПФ периндоприлу аргінін 2 мг, діуретика тіазидового ряду індапаміду 0,625 мг, амлодипіну 5 мг на добу та аторвастатину 10 мг на добу.

Комплексну терапію з включенням мельдонію дигідрату хворі на АГ з ХПН отримували упродовж одного місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Тривалість спостереження становила 12 місяців. Поглиблений клінічно-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 1, 6 та 12 місяців лікування. Отримані результати порівнювали з показниками 20 практично здорових людей.

Оцінку ефективності фіксованої низькодозової комбінації антигіпертензивних препаратів та мельдонію дигідрату визначали за динамікою показників пружно-еластичних властивостей судин та ендотеліальної дисфункції.

Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом комп'ютерної реографії з синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій: ШППХ=L(m)/T(c); де L – віддаль в м на магістралі “плече-гомілка”, ділили на різницю між початком наповнення плечової і гомілкової артерій (T, сек).

Відтак вираховували плече-гомілковий судинний індекс (CAVI, cardio-ankle vascular index) за наступною формулою:  $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2/\Delta P$ , де PWV - швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізку “плече-гомілка”, Ps - систолічний АТ, Pd - діастолічний АТ,  $\Delta P$  - пульсовий тиск крові,  $\rho$  - в'язкість крові (величина стабільна – 1,03).

Значення індексу жорсткості аорти (ІЖА) встановлювали за величинами пульсового артеріального тиску та ударного об'єму за формулою:  $IJA=PAT (mm.rт.мт.)/УО (мл)$ , де ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм.рт.ст.), УО – ударний об'єм (мл).

Товщину інтимо-медійного комплексу (ІМК) визначали методом доплерографії по задній стінці загальної сонної артерії з обох сторін з використанням датчика 7,5 МГц на приладі “Logiq 500” (Kranzbuhler, Німеччина).

Для визначення ендотелійзалежної (ЕЗВД) та ендотелійнезалежної (ЕНВД) вазодилатації вимірювали діаметр плечової артерії натщесерце (у спокої), через 90 с після декомпресії артерії (ЕЗВД) та через 5 хвилин після прийому 0,5 мг нітроглицерину (ЕНВД) за методом D.S. Celermajer (1992) у модифікації О. В. Іванової (1998). Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові визначали імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016, стандартного пакету програми “Statistica 13.0 for Windows” (“Stat Soft”, США). Результати представлені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного відрізка [25; 75 %].

**Результати дослідження та їх обговорення.** У ході нашого дослідження з'ясовано, що у всіх хворих на АГ з ХПН наявні ознаки жорсткості судин, а це обґрунтовує доцільність розробки нових підходів щодо корекції коморбідної патології.

Таблиця 1

Динаміка показників пружно-еластичних властивостей судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пілонефритом, Me [25,75 %]

Показник, од. виміру, значення у здорових	Групи хворих	Період дослідження			
		До лік.	Через 1 міс. лік.	Через 6 міс. лік.	Через 12 міс. лік.
ШППХ, м/с; 9,24 [8,75; 10,03]	I	13,99 [12,80; 14,85]*	13,01 [12,14; 13,76]"	12,98 [12,35; 13,71]"	12,38 [11,33; 13,19]"
	II	14,08 [13,60; 14,65]*	12,67 [12,11; 13,14]"	12,45 [12,18; 13,11]"	10,20 [10,01; 11,02]"#†
CAVI, од.; 6,33	I	9,87 [9,12;	9,16 [8,54;	9,03 [8,57;	8,68 [8,01;

[5,42; 6,85]		10,45]*	9,93]"	9,80]"	9,16]"
	II	9,90 [9,45; 10,55]*	8,77 [8,15; 9,98]"	8,71 [8,08; 10,03]"	7,11 [7,05; 8,01]"#†
ДЖА, мм рт.ст./ мл; 0,64 [0,61; 0,67]	I	0,95 [0,92; 0,97]*	0,91 [0,90; 0,94]	0,87 [0,85; 0,94]"	0,86 [0,84; 0,93]"#
	II	0,97 [0,94; 1,01]*	0,91 [0,86; 0,95]"	0,86 [0,83; 0,94]"	0,81 [0,77; 0,85]"#
ТІМК, мм; 0,80 [0,76; 0,82]	I	0,97 [0,92; 1,01]*	0,97 [0,90; 1,00]	0,96 [0,91; 0,98]	0,95 [0,91; 0,97]"
	II	0,97 [0,93; 0,98]*	0,93 [0,90; 0,95]"	0,91 [0,88; 0,94]"	0,88 [0,85; 0,92]"#

**Примітки:** 1. \* – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками здорових людей ( $p < 0,05$ )

2. " – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ )

3. # – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками через 1 місяць лікування ( $p < 0,05$ )

4. † – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками через 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ )

З представлених у таблиці 1 даних видно, що ШППХ і САВІ у хворих на АГ із ХПН під впливом комбінованого низькодозового антигіпертензивного лікування через 1 місяць вірогідно знизилися на 7,0 % ( $p = 0,0206$ ) та 7,2 % ( $p = 0,0066$ ), а при комплексному застосуванні мельдонію дигідрату – на 10,0 % ( $p = 0,0326$ ) та 11,4 % ( $p = 0,0326$ ) відповідно, порівняно з вихідними їхніми рівнями (табл. 1). З плином часу (через 6 місяців лікування) показники ШППХ і САВІ у пацієнтів двох груп продовжували поліпшуватися і наприкінці терміну дослідження досягли зниження ШППХ на 11,5 % ( $p < 0,001$ ) та 27,6 % ( $p < 0,001$ ), а САВІ на 12,1 % ( $p < 0,001$ ) та 28,2 % ( $p < 0,001$ ) у хворих I і II групи відповідно. Слід зазначити, що наприкінці лікування значення ШППХ та САВІ були вірогідно нижчими порівняно з першим місяцем терапії на 19,5 % ( $p = 0,0046$ ) і 18,9 % ( $p = 0,0077$ ) та з шостим місяцем на 18,1% ( $p = 0,0326$ ) і 18,4 % ( $p = 0,0433$ ) у випадку додаткового застосування мельдонію дигідрату.

Поліпшення пружно-еластичних властивостей судин призвело до позитивної динаміки ДЖА, особливо у хворих, які отримували мельдоній дигідрат, де він значимо зменшився на 6,2 % ( $p = 0,0460$ ) вже через 1 місяць лікування. У процесі лікування продовжував позитивно змінюватися і становив на 8,4% ( $p < 0,001$ ) і 11,3 % ( $p < 0,001$ ) через 6 місяців та на 9,5 % ( $p < 0,001$ ) і 16,5 % ( $p < 0,001$ ) через 12 місяців менше вихідних значень у хворих I та II групи відповідно. При порівнянні показників ДЖА вірогідна різниця спостерігалася наприкінці лікування порівняно з першим місяцем: на 5,5 % ( $p = 0,0292$ ) у хворих I групи та на 11,0 % ( $p = 0,0011$ ) у хворих II групи.

Спостерігали зміни ТІМК, яка достовірно зменшилася на 2,1 % ( $p < 0,001$ ) у хворих I групи через 12 місяців лікування. Подібні результати описані і в літературі. Зокрема, відсутність реакції ТІМК на застосування квінаприлу і еналаприлу підтверджено в дослідженнях QUIET і SCAT, а також трандолаприлу в дослідженні EACE [2]. Однак у дослідженні

SECURE встановлено достовірне зменшення ТІМК на тлі застосування раміприлу у дозі 10 мг/добу впродовж 4 років [2, 4]. Це підтверджує необхідність довготривалого прийому антигіпертензивних препаратів для лікування коморбідного стану. Мельдоній дигідрат дозволив пришвидшити цей процес – значиме зменшення ТІМК на 4,1 % ( $p = 0,0139$ ) відзначалося вже через 1 місяць. Упродовж року позитивні зміни наростили та були більш вираженими при застосуванні мельдонію дигідрату – через 12 місяців ТІМК зменшилася на 9,3 % ( $p < 0,001$ ) у хворих II групи проти 2,1% ( $p < 0,01$ ) у хворих I групи. Відзначено, що при додатковому застосуванні мельдонію дигідрату через 12 місяців спостереження значення ТІМК було вірогідно меншим, порівняно з першим місяцем терапії: на 5,4%,  $p < 0,001$ .

Отже, застосування мельдонію дигідрату значно потенціює дію комбінованої низькодозової антигіпертензивної терапії у хворих на АГ з ХПН за рахунок позитивної динаміки показників пружно-еластичних властивостей судин, зокрема ШППХ, САВІ, ДЖА та ТІМК.

Було досліджено динаміку показників стану ЕД. Із даних, що наведені в табл. 2, видно, як вміст ЕТ-1 у крові впродовж року спостереження поступово зменшувався на 12,8 % ( $p > 0,05$ ), 15,2 % ( $p < 0,001$ ) і 24,9 % ( $p < 0,001$ ), відповідно, через 1, 6 та 12 місяців лікування комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією (табл. 2). Особливої уваги заслуговує використання мельдонію дигідрату в комплексі, оскільки вміст ЕТ-1 у крові більш суттєво знизився, а саме на 18,7 % ( $p = 0,0345$ ), 20,3 % і 30,6 % ( $p < 0,001$ ) через 1, 6 та 12 місяців лікування, відповідно. При порівнянні показників на різних термінах лікування вміст ЕТ-1 у крові був вірогідно меншим на 13,9 % ( $p < 0,001$ ) та 14,6 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з першим місяцем у хворих I та II групи, відповідно, та на 12,9% ( $p < 0,001$ ) порівняно з шостим місяцем у хворих при додатковому застосуванні мельдонію дигідрату.

Таблиця 2

Динаміка показників ендотеліальної дисфункції судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом, МЕ [25,75 %]

Показник, од. виміру, значення у здорових людей (n=20)	Групи хворих	Період дослідження			
		До лік.	Через 1 міс. лік.	Через 6 міс. лік.	Через 12 міс. лік.
ЕТ-1, ПГ/МЛ; 3,21 [2,06; 3,45]	I	9,48 [9,07; 10,01]*	8,27 [8,08; 9,01]	8,04 [7,87; 8,94]"	7,12 [7,06; 7,91]"#
	II	10,05 [9,51; 10,96]*	8,17 [7,54; 9,12]"	8,01 [7,43; 8,92]"	6,98 [6,04; 7,95]"#†
ЕЗВД, %; 13,44 [12,29; 13,55]	I	5,03 [4,76; 6,04]*	6,05 [4,93; 6,74]	6,89 [6,43; 7,34]"	7,15 [6,92; 8,01]"#
	II	4,75 [4,18; 5,20]*	5,97 [5,16; 6,82]"	6,72 [6,10; 7,77]"	7,98 [7,15; 8,66]"#†
ЕНВД, %; 22,64 [21,95; 23,30]	I	14,62 [12,98; 18,81]*	15,96 [14,76; 16,92]"	16,17 [15,96; 17,11]"	17,22 [16,98; 18,01]"#†
	III	13,78 [12,85; 14,76]*	15,65 [14,41; 16,44]"	16,24 [15,35; 17,14]"	18,01 [16,76; 19,03]"#†

**Примітки:**

- \* – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками здорових людей ( $p < 0,05$ )
- " – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ )
- # – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками через 1 місяць лікування ( $p < 0,05$ )
- † – вірогідність відмінностей, порівняно з показниками через 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ )

При цьому спостерігалось суттєве поліпшення функції ендотелію за динамічним збільшенням ЕЗВД – на 37,0 % ( $p < 0,001$ ) і 42,1 % ( $p < 0,001$ ) через 6 та 12 місяців відповідно у хворих I групи. У хворих II групи динаміка ЕЗВД виявилася швидшою, спостерігалось її збільшення на 25,7 %, 41,5 % та 68,0 % ( $p < 0,001$ ) через 1, 6 та 12 місяців лікування, порівняно з її вихідним рівнем.

При порівнянні показників ЕЗВД через 1, 6 та 12 місяців вірогідна різниця між показниками спостерігається тільки через 12 місяців: на 18,2 % ( $p = 0,0133$ ) та 33,7 % ( $p < 0,001$ ) у хворих I і II групи порівняно з першим місяцем та на 18,8 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з шостим місяцем при додатковому прийомі мельдонію дигідрату.

Динаміка ЕНВД виявилася менш вираженою, але швидшою. У хворих I групи – через 1 місяць лікування вона збільшилася на 9,2 % ( $p = 0,0241$ ), а через 6 та 12 місяців – на 10,6 % ( $p = 0,0188$ ) та 17,8% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Фактично аналогічна ситуація мала місце й у II групі – збільшення ЕНВД на 13,6 %, 17,9 % та 30,7 % ( $p < 0,001$ ) через 1, 6 та 12 місяців лікування від вихідного значення цього показника.

При порівнянні ЕНВД через 1, 6 та 12 місяців лікування вірогідна різниця між показниками спостерігалась через 12 місяців порівняно з першим та шостим місяцем у хворих на коморбідну патологію двох груп (всі  $p < 0,05$ ).

Отже, призначення мельдонію дигідрату в комплексі з комбінованою низькодозовою антигіпертензивною терапією хворим на АГ з ХПН сприяло

значимому та більш швидкому поліпшенню патологічно зміненої ендотеліальної функції за позитивною динамікою вмісту ЕТ-1 у крові, ЕЗВД та ЕНВД.

Таким чином, ефективність мельдонію дигідрату в комплексі з комбінованим низькодозовим антигіпертензивним лікуванням у хворих на АГ з ХПН була вищою щодо показників жорсткості (ригідності) артеріальних судин, ніж стандартна базова терапія.

Одним з механізмів дії мельдонію є сприяння накопиченню гама-бутиробетайну, який стимулює рецептори до ацетилхоліну [5]. Гама-бутиробетайн викликає індукцію оксиду азоту – ендотеліального фактора вазодилатації, що виявляє численні корисні фізіологічні ефекти, які проявляються шляхом нормалізації тонуусу кровоносних судин, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення еластичності еритроцитів [5, 6]. Це зумовлює ангіопротективний ефект мельдонію дигідрату і дозволяє ефективно його використовувати в лікуванні хворих на коморбідну патологію.

**Висновки:**

1. Додавання до комплексної терапії хворих із коморбідним перебігом артеріальної гіпертензії та хронічного пієлонефриту препарату мельдонію дигідрату привело до більш значного покращення показників пружно-еластичних властивостей судин (швидкості поширення пульсової хвилі, плече-гомількового судинного індексу, індексу жорсткості судин, товщини інтимо-медійного комплексу загальної сонної артерії) та зменшення ендотеліальної дисфункції (вмісту ендотеліну-1 в крові, ендотелій залежної та ендотелій

незалежної вазодилатації), ніж при стандартній базовій терапії.

2. Тривале застосування мельдонію дигідрату у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним піелонефритом доцільне, безпечне і достатньо ефективне.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення ефективності мельдонію дигідрату в корекції системної імунозапальної активації та порушень функціонального стану нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним піелонефритом.

#### References:

1. Dolzhenko MM, Nesukai VA, Bondarchuk SA, Shershnova OV. Kombinovana antyhipertenzivna terapiia za rekomendatsiiamy Yevropeiskoho tovarystva z hipertenzii ta Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv (ESH/ESC 2018). *Liky Ukrainy*. 2018; 8(224):4-10.
2. Solomenchuk TM. Stratehiia anhioproteksii pry likuvanni khvorykh na arterialnu hipertenziiu vysokoho kardiovaskuliarnoho ryzyku. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2012; 4(90):103-106.
3. Amosova KM, Shyshkina NV, Rudenko YuV. Pokaznyky arterialnoi zhorstkosti, khvyl vidobrazhennia y shlunochkovo-arterialnoi vzaemodii v patsiiientiv z arterialnoi hipertenziiieiu i sertsevoiu nedostatnistiu zi zberezhenoiu ta znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2017; 5:13-17.
4. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B. [et al.] Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension [Internet]. *Int J Cardiol*. 2018; 253:161-166.
5. Babinets LS, Melnyk NA, Hnizdiukh IO, Dobrorodnia LV. Zastosuvannia meldoniuu v rehabilitatsii khvorykh na khronichnyi pankreatyt u poiednanni iz stabilnoiu ishemicnoiu khvoroboioiu sertsia. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2017; 1:15-19.
6. Pankiv VI. Korektsiia kardiorenalnykh chynnykiv ryzyku u khvorykh na tsukrovyyi diabet 2-ho typu. *Liky Ukrainy*. 2016; 10(206):57-60.

УДК 616-08 + 616.12-008.331.1 + 616.61-002

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛЬДОНИУМ ДИГИДРАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

О.Р. Лучко

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины стоматологического факультета имени профессора Н.Н. Бережницкого, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0003-2388-055X, e-mail: oxiluchko@gmail.com*

**Резюме.** Целью было исследовать эффективность мельдония дигидрата в лечении больных артериальной гипертензией (АГ) с хроническим пиелонефритом (ХПН).

Материалы и методы исследования. К исследование включено 40 больных АГ II степени с ХПН, которых, в зависимости от лечения, поделили на две группы: I группа – 20 больных, получавших фиксированную низкодозовую комбинацию периндоприла аргинин, индапамид, амлодипина и аторвастатина; II – 20 больных, получавших на фоне базовой терапии мельдоний дигидрат.

Оценку эффективности мельдония дигидрата определяли по динамике показателей упруго-эластичных свойств сосудов (скорость распространения пульсовой волны – СРПВ, плече-голенной сосудистой индекс – САВИ, индекс жесткости аорты – ИЖА, толщина интима-медийного комплекса – ТИМК) и эндотелиальной дисфункции (ЭД) (эндотелин-1 – ЭТ-1, эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭЗВД и ЭНВД).

Результаты исследования. Отмечено снижение СРПВ ( $p < 0,05$ ) и САВИ ( $p < 0,05$ ) у больных двух групп, однако более выражены изменения в конце лечения были у больных II группы. Через 12 месяцев лечения у всех обследованных равной степени уменьшался ИЖА ( $p < 0,05$ ), однако значительно быстрее динамика была у больных при дополнительном применении мельдония дигидрата ( $p < 0,05$ ). Подобная тенденция наблюдалась по ТИМК, быстрее и более выраженное ее уменьшение ( $p < 0,05$ ) у больных II группы.

Мельдоний дигидрат в комплексном лечении способствовал более выраженному снижению содержания ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с базовой терапией, при этом наблюдалось существенное улучшение функции эндотелия за более динамичным увеличением ЭЗВД ( $p < 0,05$ ) и ЭНВД ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Мельдоний дигидрат в комплексном лечении больных АГ с ХПН способствует регрессу жесткости артерий.

**Ключевые слова:** мельдоний дигидрат, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, упруго-эластичные свойства сосудов, эндотелиальная дисфункция.

UDC 616-08 + 616.12-008.331.1 + 616.61-002

#### THE EFFECTIVENESS OF MELDONIUM DIHYDRATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

O.R. Luchko

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine of the Faculty of Dentistry named after Professor M.M. Berezhnitsky, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-2388-055X, e-mail: oxiluchko@gmail.com*

**Abstract.** The purpose of this research was to investigate the effectiveness of the influence of meldonium dehydrate on the parameters of elastic properties of

vessels and endothelial dysfunction in patients with hypertension (HPT) and chronic pyelonephritis (CPN).

**Materials and methods of research.** The study included 40 patients with HPT and CPN, which were divided into two groups depending on the treatment. Group I consisted of 20 patients receiving baseline therapy - a fixed low-dose combination of perindopril arginine 2 mg, indapamide 0.625 mg, amlodipine 5 mg and atorvastatin 10 mg. Group II included 20 patients. They received on the background of basic therapy synthetic angioprotective drug meldonium dihydrate 500 mg daily for 10 days by intravenous administration (5 ml 10, 0% solution) with the subsequent transfer to oral administration at a dose of 750 mg per day for 1 month. A second course of treatment proposed the scheme that was carried out in 6 months.

Advanced clinical and laboratory monitoring of patients was conducted four times: before treatment, after 1st, 6th and 12th months of treatment.

The evaluation of the effectiveness of meldonium dehydrate was determined by the dynamics of the parameters of the elastic properties of the vessels (velocity of the pulse wave - VPW, cardio-ankle vascular index - CAVI, aortic stiffness index - ASI, thickness intima - media complex - TIMC) and endothelial dysfunction (endothelin-1 - ET-1, endothelium dependent vasodilatation - EDVD, endothelium independent vasodilatation - EIVD).

**Results of research.** During the treatment, there were decrease in VPW ( $p < 0,05$ ) and CAVI ( $p < 0,05$ ) in patients of the two groups, however, more pronounced changes at the end of research were in patients of group II. At the end of the year, ASI decreased under treatment in all patients equally ( $p < 0,001$ ), but its significant de-

crease was noted more rapidly in patients II group - in 1 month ( $p < 0,05$ ) versus 6 months ( $p < 0,001$ ) in patients I groups. Changes in TIMC were observed, which significantly decreased in group I after 12 months of treatment ( $p < 0,001$ ). Meldonium dehydrate allowed to accelerate this process - a significant decrease in TIMC ( $p < 0,05$ ) was observed in 1 month. During the year, positive changes were growing and were more pronounced in patients of group II.

Meldonium dehydrate in the complex treatment contributed to a more pronounced decrease in the content of ET-1 ( $p < 0,001$ ) in comparison with baseline therapy, and there was a significant improvement in endothelium function with a more dynamic increase in EDVD ( $p < 0,001$ ) and EIVD ( $p < 0,001$ ).

Thus, the use of meldonium dehydrate significantly potentiates the effect of combined low-dose antihypertensive therapy in patients with hypertension and chronic pyelonephritis due to improvement in the elastic properties of blood vessels - VPW, CAVI, ASI and TIMC and more pronounced and faster improvement of pathologically altered endothelial function by positive dynamics content ET-1 in blood, EDVD and EIVD.

**Conclusions.** 1. Meldonium dehydrate in combination with combined low-dose antihypertensive therapy promotes regression of arterial rigidity in patients with comorbidity of hypertension and chronic pyelonephritis. 2. The use of meldonium dehydrate in patients with hypertension and chronic pyelonephritis is expedient, safe and effective.

**Keywords:** meldonium dehydrate, arterial hypertension, chronic pyelonephritis, elastic properties of vessels, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла в редакцію 03.03.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.75.  
УДК 616.314-002.36:615.451.34

## МЕТОДИКА ТЕРАПІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У КЛІНІЧНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

А.Г. Олійник, І.М. Мигович, М.Я. Мартинець

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра хірургічної та ортопедичної стоматології факультету післядипломної освіти, м. Львів, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-8150-3341,  
ORCID ID: 0000-0002-7029-4011,  
ORCID ID: 0000-0002-2753-7356,  
e-mail: andrew.oliynyk@gmail.com*

**Резюме.** У зв'язку з погіршенням екологічної обстановки, збільшенням числа алергічних захворювань серед населення, залишається актуальним пошук методів лікування, що дозволяють знизити кількість лікарських препаратів. Метою дослідження стало підсилення лікувального ефекту та скорочення термінів лікування хворих гострими одонтогенними гнійно-запальними захворюваннями (гострі одонтогенні періостити, остеомієліти, в тому числі ускладнені флегмонами) шляхом застосування для антисептичної обробки запальних м'яких тканин розчину діоксиду титану в озонованій дистильованій воді. Методи: У дослідженні взяло участь 73 хворих одонтогенними поверхневими флегмонами (ОФ) одного простору (підщелепні, піджувальні, криловидно-нижньощелепні) у віці 19-49 років (чоловіків – 45, жінок – 28). З них 39 осіб склали основну групу (ОГ), в якій місцеве лікування проводили диспергованим розчином озонованої титанізованої дистильованої води (ОТДВ), 34 – контрольну групу (КГ), в якій для місцевого лікування стосували антибактерійні мазі. Результати та обговорення: У всіх хворих одонтогенними флегмонами з ОГ після застосування ОТДВ усунення больового синдрому і припинення гноетечі відзначалося швидше, ніж у хворих з КГ. При місцевому огляді відзначалося зниження запальних явищ. Швидше проходило також повне очищення рани і початок появи грануляцій. Відзначено зниження тривалості стаціонарного лікування.

**Висновки.** Використання диспергованого розчину діоксиду титану субмікронного розміру в озонованій дистильованій воді в комплексному лікуванні хворих одонтогенними флегмонами сприяє швидкому поліпшенню загального стану пацієнтів і усуненню місцевих ознак запального процесу, що дозволяє скоротити терміни лікування цих категорій хворих.

**Ключові слова:** гнійно-запальні процеси, диспергований розчин озонованої титанізованої дистильованої води (ОТДВ).

**Вступ.** Гнійно-запальні захворювання (ГЗЗ) залишаються одним з найпоширеніших видів патології [1,2]. Це питання має проблемний характер і для стоматології, де також відзначається зростання захворюваності ГЗЗ [3,4].

Для лікування запальних захворювань м'яких тканин використовуються різноманітні препарати загальної та місцевої дії (антибіотики, антисептики, анальгетики та ін.), які можуть призводити до звичання мікрофлори і розвитку стійкості до антибактерійних препаратів, розвитку алергічних та інших побічних реакцій, зміни імунної реактивності та неспецифічних факторів захисту [5,6,7]. На фоні погіршення екологічної обстановки, збільшення числа алергічних захворювань серед населення, залишається актуальним пошук методів лікування, що дозволяють знизити кількість лікарських препаратів, а у деяких випадках повністю відмовитись від їх застосування [8].

Для антисептичної обробки загальноприйнятним є використання розчину хлоргексидину, який в концентрації 0,1-0,2% визнано найефективнішим антисептичним засобом [9,10,11]. Однак, застосування хлоргексидину протипоказано при використанні концентрацій понад 0,2%, для нанесення в ділянках

зубо-щелепової системи з оголеною кістковою тканиною, при хронічних запальних процесах у м'яких тканинах зі здовженням їх загоєнням [10,11]. Хлоргексидин при надмірному застосуванні здатний викликати десквамацію епітеліального покриву слизової оболонки ротової порожнини. Відомі також його побічні впливи, що зумовлюють дисклорацію емалі, дентину зубів та язика, а також пригнічення смакової чутливості [12].

У зв'язку з цим, особливий інтерес представляють методи, які, поряд з локальним, мають і різносторонній вплив на організм пацієнта, і при цьому володіють мінімальними побічними ефектами. До таких методів відноситься озонотерапія.

Серед численних засобів, що застосовуються при місцевому лікуванні ГЗЗ, увагу клініцистів привернула група медичних сорбентів, що забезпечують активну очисну дію на гнійну рану [14]. Головними вимогами до речовин, що використовуються як сорбенти, є: можливість вилучення великої кількості аналітів в широкому інтервалі рН; швидка кількісна сорбція та її зворотність; висока відтворюваність; доступність [15,16]. Усім цим вимогам відповідає діоксид титану субмікронного розміру. Його основна

перевага – велика площа поверхні та висока обмінна смність [5, 16].

Метою дослідження стало підсилення лікувального ефекту та скорочення термінів лікування хворих гострими одонтогенними гнійно-запальними захворюваннями шляхом застосування для антисептичної обробки запальних м'яких тканин розчину діоксиду титану в озонованій дистильованій воді.

**Матеріали і методи.** Клінічна апробація розчину діоксиду титану в озонованій дистильованій воді проведена при комплексному лікуванні хворих гострими одонтогенними гнійно-запальними захворюваннями (гострі одонтогенні періостити, остеомієліти, в тому числі ускладнені флегмонами). Для оцінки ефективності лікування були обрані 73 хворих одонтогенними поверхневими флегмонами (ОФ) одного простору (підщелепні, піджувальні, криловидно-нижньощелепні) у віці 19-49 років (чоловіків – 45, жінок – 28).

При проведенні комплексного лікування керувалися загальновідомими принципами гнійної хірургії: розкриттям гнійно-запального вогнища шляхом поширеного розсічення тканин над ним, промиванням і адекватним дрениванням гнійної рани дренажними трубками або гумовими випускниками. Хворим основної групи (ОГ) рану полоскали диспергованим розчином озонованої титанізованої дистильованої води (ОТДВ). Озонування води досягали за допомогою озонатора GL-3188 (Сертифікат відповідності ДСТУ ІЕС 60335-1:2004, IDT виданий на підставі протокола випробувань НТВЦ «УкрТЕСТ» № 1783-1-2012 від 17.07.2012) з концентрацією озону 12 мг/л в режимі,

встановленому інструкцією виробника. В озоновану дистильовану воду вводили порошок діоксиду титану (рутил) субмікронного розміру (d.4,230нм), чистотою 99,9+% з розрахунку отримання концентрації 0,05%. Його синтезували методом осадження в лабораторії кафедр-ри фармакологічної, органічної та біоорганічної хімії.

Місцеве лікування хворим контрольної групи (КГ) проводили за допомогою антибактеріальних мазей. Усім хворим призначалося традиційне загальне лікування (антибіотики, десенсибілізуючі препарати та ін.).

Для оцінки динаміки запального процесу ми скористались бальною системою оцінки вираженості клінічних ознак флегмони, що включала загальні та місцеві ознаки. Градація ознак становила від 0 до 3 балів, максимальна сума балів загальних і місцевих ознак – 20 (табл. 1).

Ефективність лікування оцінювали за суб'єктивними відчуттями хворих і клінічними спостереженнями.

Статистичну обробку цифрового матеріалу проводили за допомогою комп'ютера за загальноприйнятими методами з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження.** У всіх хворих одонтогенними флегмонами з ОГ після застосування ОТДВ усунення больового синдрому і припинення гноетечі відзначалося на 3-ю добу, у хворих з КГ – на 4-ту добу відповідно (табл. 2). При місцевому огляді відзначалося зниження запальних явищ.

Таблиця 1

Бальна система оцінки вираженості клінічних ознак флегмони

№	Ознаки		Бали
<i>Загальні</i>			
1	Загальний стан	Середньої важкості	1
		Задовільний	0
2	Температура тіла	Висока (понад 38°С)	2
		Субфібрильна (37-38°С)	1
		У межах норми	0
3	Апетит	Відсутній	2
		Порушений	1
		Без порушень	0
4	Сон	Безсоння	2
		Порушений	1
		Без порушень	0
5	Регіонарні лімфатичні вузли	Збільшені	1
		Не збільшені	0
6	Шкірні покриви	Бліді	1
		Звичного кольору	0
Максимальна сума балів загальних ознак			9

Місцеві			
1	Обмеження відкривання рота	Є	1
		Немає	0
2	Інфільтрат	Виражений	2
		Визначається	1
		Відсутній	0
3	Наявність болю в ділянці гнійної рани	Сильний	3
		Помірний	2
		Слабий	1
		Відсутній	0
4	Наявність болю при ковтанні	Є	1
		Немає	0
5	Іррадіація болю по ходу трійчастого нерва	Є	1
		Немає	0
6	Перев'язки	Болісні	1
		Безболісні	0
7	Наявність запаху з гнійної рани	Виражений	2
		Слабий	1
		Відсутній	0
Максимальна сума балів місцевих ознак			11
Максимальна сума балів загальних і місцевих ознак			20

Таблиця 2.

## Динаміка клінічних показників хворих одонтогенними флегмонами

Клінічні показники	Основна група	Контрольна група
Усунення больового синдрому	3-я доба	4-та доба
Припинення гноетечі	3-я доба	4-та доба
Повне очищення рани	6-та доба	8-а доба
Початок появи грануляцій в рані	6-та доба	8-а доба
Накладення вторинних швів	6-та доба	8-а доба
Терміни лікування	12,5 ± 0,6 ліжка-дня	15,0 ± 0,9 ліжка-дня

Повне очищення рани і початок появи грануляцій відбувалося на 6-ту і 8-му добу відповідно, після чого накладалися вторинні шви. Відзначено зниження тривалості стаціонарного лікування на 2,5 ± 0,7 ліжка-дня ( $p < 0,05$ ). Побічних реакцій, скарг та ускладнень ні в одному випадку не відзначалося.

Аналогічну картину ми спостерігали і за динамікою загальних і місцевих ознак вираженості запального процесу у хворих ОФ. При цьому значення показників загальних і місцевих ознак, а також їх сумарні значення у представників ОГ та КГ на 1-у добу спостереження практично не відрізнялися між собою ( $p > 0,05$ ).

На 2-у добу відбулося зниження значень цих показників – виражене у хворих ОГ ( $p < 0,01$ ) і статистично недостовірне у осіб КГ ( $p > 0,05$ ). Між собою різниця величин цих показників була достовірною при порівнянні загальних ( $p < 0,05$ ), місцевих ознак ( $p < 0,05$ ), а також їх сумарного значення ( $p < 0,01$ ).

На 3-ю добу спостереження зниження значень цих показників продовжилось як у хворих ОГ ( $p < \text{від } 0,05 \text{ до } 0,001$ ), так і КГ ( $p < \text{від } 0,05 \text{ до } 0,01$ ). Різниця величин цих показників між собою також була достовірною при порівнянні загальних ( $p < 0,05$ ), місцевих ознак ( $p < 0,01$ ), а також їх сумарного значення ( $p < 0,01$ ).

На 4-ту добу зниження значень всіх показників також було статистично достовірним у хворих ОГ ( $p < \text{від } 0,01 \text{ до } 0,001$ ) і КГ ( $p < 0,05$ ). При цьому різниця величин показників ОГ і КГ була достовірною при порівнянні загальних ( $p < 0,01$ ), місцевих ознак ( $p < 0,001$ ), а також їх сумарного значення ( $p < 0,001$ ).

На 6-ту добу продовжилось зниження значень всіх показників у хворих ОГ ( $p < \text{від } 0,05 \text{ до } 0,01$ ) і КГ ( $p < 0,05$ ). Однак різниця величин показників ОГ і КГ на цьому етапі спостережень продовжувала залишатися статистично значущою при порівнянні за-

льних ( $p < 0,01$ ), місцевих ознак ( $p < 0,01$ ), а також їх сумарного значення ( $p < 0,01$ ).

На 8-му добу у осіб ОГ відбулася нормалізація показників. При цьому динаміка змін була статистично незначною ( $p > 0,05$ ), а зниження значень всіх показників у хворих з КГ було достовірним ( $p < 0,05$  до  $0,01$ ). Однак різниця величин показників ОГ і КГ на цьому етапі спостережень продовжувала залишатися статистично значущою тільки при порівнянні місцевих ознак ( $p < 0,05$ ), а також їх сумарного значення ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, динаміка змін вираженості загальних і місцевих ознак запального процесу у хворих ОФ також підтверджувала динаміку клінічних показників.

**Обговорення результатів.** Озонотерапія є добрим доповненням до традиційних методів лікування в стоматології, що дозволяє знизити кількість лікарських препаратів, а у деяких випадках повністю відмовитись від їх застосування. Методики її проведення достатньо прості та доступні в практичній діяльності [13]. Відомо, що озонотерапія володіє імуномодельючим, протизапальним, бактерицидним, вірусолітичним, фунгіцидним, цитостатичним, антистресовим та анальгезуючим впливом [7].

Під час зовнішнього застосування високих концентрацій газоподібного озону та озонованих розчинів проявляються його потужні окислювальні властивості, спрямовані супротив мікроорганізмів. Крім того, озон є більш ефективним у вологому середовищі, так як під час розпаду озону у воді створюється високореакційний гідроксил-радикал [9]. Озон убиває всі види бактерій, вірусів, грибів та найпростіших. При цьому, на відміну від більшості антисептиків, озон не викликає суттєвого руйнівного та подразнюючого впливу на тканини, оскільки клітини макроорганізму мають власну антиоксидантну систему захисту [8]. Встановлено, що озоновані розчини мають бактерицидні властивості при концентрації озону в розчині 12 - 20 мг/л. У цьому випадку гине до 88,1% колоній мікробних штамів, які спричиняють інфекційно-запальні процеси зубо-щелепної системи [7].

Диспергований розчин у дистильованій озонованій воді діоксиду титану субмікронного розміру забезпечує відмінну сорбцію мікроорганізмів та їхніх токсинів, продуктів розпаду тканин, токсичних метаболітів, локалізацію їх у рані та наступну елімінацію з вогнища запалення [9]. Деконтамінуючі речовини озонованої води представлені біокаталітично активною низькоконцентрованою сумішшю компонентів активного кисню і неорганічних метастабільних пероксидних сполук. Метастабільна суміш оксидантів в озонованому розчині є найбільш ефективною з усіх відомих засобів знищення мікроорганізмів, оскільки має безліч спонтанно зреалізованих можливостей незворотнього порушення життєво важливих функцій біологічних мікроорганізмів на рівні реакцій передачі електронів. За механізмом біоцидної дії озонована вода подібна газовій плазмі, а продуктами її деградації є вихідні речовини, тобто слабо мінералізована абсолютно нешкідлива вода [19, 20, 13].

**Висновки.** Використання диспергованого розчину діоксиду титану субмікронного розміру в озонованій дистильованій воді в комплексному лікуванні хворих одонтогенними флегмонами і хворих з загостреним хронічним генералізованим пародонтитом сприяє швидкому поліпшенню загального стану пацієнтів і усуненню місцевих ознак запального процесу, що дозволяє скоротити терміни лікування цих категорій хворих.

Необхідно відзначити, що розчин ОТДВ дозволяє в ранні терміни нівелювати больовий синдром, забезпечити безболісність перев'язок і дезодорацію гнійного ексудату. Він ефективний і простий у використанні, не має протипоказань і не викликає побічних і алергічних реакцій.

#### References:

1. Bilyayeva OO, Karol IV, Filonenko HV, Kryzhevskyy YeYe. Osoblyvosti vydovoho skladu zbudnykiv hniyno-zapalnykh zakhvoryuvan myakyykh tkanyn //Ukrayinskyy medychnyy chasopys. [Internet]. 2017, May. [cited 2019 May]; 3(119)-V/VI. Available at: <https://www.unj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2017/05/312313213.pdf?Upload>
2. Viltsanyuk OA, Khutoryansky MO. Kharakterystyka zbudnykiv hniyno-zapalnykh protsesiv myakyykh tkanyn ta pislyaoperatsiynykh hniynykh uskladnen u khvorykh zahalno-khirurhichnoho stacionaru // Kharkivska khirurhichna shkola. 2012; 2(53):84-7.
3. Adubetska AYU, Shnayder SA. Osoblyvosti perebihu ta diahnozyka hniyno-zapalnykh zakhvoryuvan shchelepno-lytsevoyi dilyanky u khvorykh na tsukrovyy diabet. Intehratyvna Antropolohiya. 2017; 2(30):33-9.
4. Lokes KP. Analiz prychn nezadovil'nykh rezultativ likuvannya khvorykh iz hniyno-zapalnymy protsesamy shchelepno-lytsevoyi dilyanky . Aktualni problemy stomatolohichnoyi akademiyi. 2014; 4:19-21.
5. Sainuddin S, Hague R, Howson K, Clark S. New admission scoring criteria for patients with odontogenic infections: a pilot study [Electronic resource]. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238201>.
6. Matolych UD, Horhota AI, Lapovets LYe, Horhota IM. Kliniko-laboratormi aspekty syndromu endohennoyi intoksykatsiyi u khvorykh na abstsesy ta flehmony shchelepno-lytsevoyi dilyanky. Novyny stomatolohiyi. 2013; 4:16-20.
7. Barylo OS, Sklyaruk NV, Furman RL. Kompleksne likuvannya hniyno-zapalnykh zakhvoryuvan shchelepno-lytsevoyi dilyanky. Visnyk morfologiyi. 2014; 2(20):504-9.
8. Oliynyk AH, Vovk YuV. Likuvannya peryimplantytu z vykorystannam dysperhovanoho rozchynu v dystyliovaniy vodi dioksynu tytanu submikronnoho rozmiru. Novyny stomatolohiyi. 2013; 3(76):88-92.
9. Timofeyev AA. Sravnitel'naya otsenka antisepticheskikh preparatov, ispolzuyemykh dlya poloskaniya polosti rta posle dentalnoy implantatsii. Sovremennaya stomatologiya. 2013; 1:94-102.
10. Melnychuk HM, Zaverbna LV, Melnychuk AS, Kashivska RS. Medykamentozne likuvannya khvorob parodonta. Hrupy preparativ, mekhanizm yikh diy,

- pokazannya ta protypokazannya do vykorystannya. Chastyna I. Novyny stomatolohiyi, 2013; 1(74):92-7.
11. Melnychuk HM, Zaverbna LV, Melnychuk AS, Kashivska RS. Medykamentozne likuvannya khvorob parodonta. Hrupy preparativ, mekhanizm yikh diyi, pokazannya ta protypokazannya do vykorystannya. Chastyna II. Novyny stomatolohiyi, 2013; 2(75):79-84.
12. Davtyan LL, Popovych VP, Maletska ZV, Reva DV. Dekametoksyn i khlorheksydyn na vitchyznyanomu farmatsevtichnomu rynku. Farmatsevtichnyy zhurnal. 2014; 1:28-33.
13. Oliynyk AH. Dosvid likuvannya patsiyentiv z peryimplantatnymy zapalnymy zminamy rozchynom dioksydu tytanu v ozonovaniy dystyliovaniy vodi. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2016; 1, Том 2 (127):256-62.
14. Sidelnikova LF, Skibitskaya YeA. Obosnovaniye i perspektivy primeneniya metodov sorbtionnoy terapii v kompleksnoy profilaktike stomatologicheskikh zabolevaniy. Sovremennaya stomatologiya. 2012;2:32-4.
15. Galimov RA. Kliniko-morfologicheskoye obosnovaniye vklyucheniya sorbenta «tselofom» v kompleksnoye lecheniye bolnykh odontogennymi flegmonami. [dysertatsiya]. Kazan: Kazan. Gos. Med. Un.-t; 2012. P.36.
16. Murzina EA. Obosnovaniye primeniya enterosorbentov v kompleksnoy terapii khronicheskikh allergodermatozov. Mistetstvo lfkuvannya. Zhurnal suchasnogo lkarya. 2013; 2/3:50-3.
17. Alyakhnovich NS, Novikov DK. Rasprostranennost, primeniye i patologicheskiye efekty dioksida titana. Vestnik VGMU. 2016; 2(15):7-16.
18. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Part. Fibre. Toxicol. 2013, Apr.; Vol. 10: 15.
19. Yermolayeva MS Sytez ta doslidzhennya sorbtsiynykh vlastyvostey dioksydu tytanu submikronnoho rozmiru. Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu. 2010; 895. Khimiya. Vyp. 18 (41).
20. Chizhov NA UF-indutsirovannaya antibakterialnaya aktivnost tonkikh plenok dioksida titana // IV Vserossiyskaya konferentsiya po nanomaterialam NANO -2011. 2011 mar. 01-04; Moskva, RUS.

УДК 616.314-002.36:615.451.34

**МЕТОДИКА ТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ**

А.Г. Олийник, И.М. Мигович, М.Я. Мартынец

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра хирургической и ортопедической стоматологии факультета последипломного образования, г. Львов, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-8150-3341,  
ORCID ID: 0000-0002-7029-4011,  
ORCID ID: 0000-0002-2753-7356,  
e-mail: andrew.oliynyk@gmail.com*

**Резюме.** В связи с ухудшением экологической обстановки, увеличением числа аллергических заболеваний среди населения, остается актуальным поиск методов лечения, позволяющих снизить количество лекарственных препаратов. Целью исследования стало усиление лечебного эффекта и сокращение сроков лечения больных острыми одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями (острые одонтогенные периоститы, остеомиелиты, в том числе осложненные флегмонами) путем применения для антисептической обработки воспалительных мягкой тканей раствора диоксида титана в озонированной дистиллированной воде. Методы: В исследовании приняло участие 73 больных одонтогенными поверхностными флегмонами (ОФ) одного пространства (подчелюстные, поджечелюстные, крыловидно-нижнечелюстные) в возрасте 19-49 лет (мужчин – 45, женщин – 28). Из них 39 человек составили основную группу (ОГ), в которой местное лечение проводили диспергированным раствором озонированной титанизированной дистиллированной воды (ОТДВ), 34 – контрольную группу (КГ), где для местного лечения использовали антибактериальные мази. Результаты и обсуждение: У всех больных одонтогенными флегмонами с ОГ после применения ОТДВ, устранения болевого синдрома прекращение гноетечения отмечалось быстрее, чем у больных с КГ. При местном осмотре отмечалось снижение воспалительных явлений. Скорее проходило также полное очищение раны и начало появления грануляций. Отмечено снижение продолжительности стационарного лечения.

**Выводы:** Использование диспергированного раствора диоксида титана субмикронного размера в озонированной дистиллированной воде в комплексном лечении больных одонтогенными флегмонами способствует быстрому улучшению общего состояния пациентов и устранению местных признаков воспалительного процесса, что позволяет сократить сроки лечения данных категорий больных.

**Ключевые слова:** гнойно-воспалительные процессы, диспергированный раствор озонированной титанизированной дистиллированной воды (ОТДВ).

UDC 616.314-002.36:615.451.34

**METHOD OF THERAPY OF PURULENT-INFLAMMATORY PROCESSES IN CLINICAL DENTISTRY**

A.H. Oliynyk, I.M. Mygovych, M.Ya. Martynets

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Department of Surgical and Prosthetic Dentistry Faculty of Continuing Education for Physicians, Lviv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-8150-3341,  
ORCID ID: 0000-0002-7029-4011,  
ORCID ID: 0000-0002-2753-7356,  
e-mail: andrew.oliynyk@gmail.com*

**Abstract.** Protocol treatment of purulent-inflammatory processes includes local antibacterial ther-

apy, antibiotic therapy, and surgical treatment. Important and relevant is the study and further development of issues related to the prevention and treatment of primary and developed inflammatory processes of soft tissues. And in those cases when it is impossible to resort to antibiotic therapy, in particular during pregnancy or intolerance to antibiotics, and the local use of antiseptics exposes adverse effect, the search for treatment methods that reduce the number of drugs, and in some cases completely refuse from their application. The solution of chlorhexidine (concentration of 0.1-0.2%) considered the most effective mean of antiseptic treatment. However, the use of chlorhexidine has a lot of contraindications and complications. According to our research bactericidal capacity of ozonated distilled water is comparable with 0.2% chlorhexidine solution. The ozone therapy has several advantages: no systemic effects on the body, no flora resistance to ozone appears lack of ozone allergenicity.

The local detoxification sorbents for the topical treatment of inflammatory diseases have become used in recent years increasingly. Especially promising material for adsorbents is titanium dioxide, which is characterized by a large surface area and high exchange capacity.

So, we have offered use the titanium dioxide solution in ozonated distilled water for antiseptic treatment of purulent-inflammatory processes (PIP).

The purpose of the study was to increase the therapeutic effect and reduce the treatment timing of patients with acute odontogenic purulent-inflammatory diseases (acute odontogenic periostitis, osteomyelitis, including complicated phlegmons) using antiseptic dressing of inflammatory soft tissues with a solution of titanium dioxide in ozonized distilled water.

**Methods.** Seventy-three patients (men - 45, women - 28) aged a from 19 to 49 yrs. with odontogenic superficial phlegmon (OP) of one area (submandibular, sublingual, pterygomandibular) were examined. Thirty-nine persons were in the main group (MG), and were treated with dispersed solution of ozonized tetanized distilled water (OTDW), 34 person were in the control group (CG) and treated with antibacterial ointments for local treatment. Medical schemes have included, in addition to antiseptic treatment the local and general antibiotic therapy and surgery treatment.

**Results and discussion.** The positive dynamics of purulent-inflammatory processes indicators was observed after treatment in all patients. But for sure the best results were obtained using developed by us techniques. In all patients with odontogenic phlegmons from MG after the use of OTDW elimination of pain syndrome and elimination of pain syndrome was noted faster than in patients of CG. At local examination there was a decrease in inflammatory events. Rarely, there was a complete cleansing of the wound and the onset of granulation. Decreased duration of inpatient treatment.

**Conclusions.** The use of a dispersed solution of titanium dioxide of submicron size in ozonized distilled water in the complex treatment of patients with odontogenic phlegmons promotes rapid improvement of the general condition of patients and elimination of local signs of the inflammatory process, which reduces the timing of treatment for these categories of patients.

**Keywords:** purulent-inflammatory processes, dispersed solution of ozonized tetanized distilled water (OTDW).

Стаття надійшла в редакцію 14.05.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.81.

УДК 616.12-008.331.1:577.112:577.175.5

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ХАРАКТЕРУ ДОБОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АТ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ МОЛОДОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ**

Т.П. Онищук

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін та сімейної медицини факультету післядипломної освіти, м. Вінниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-6268-4984, e-mail: vra4ixa@ukr.net*

**Резюме.** У статті було визначено статеві та вікові відмінності характеру добової регуляції АТ у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) ІІ стадії молодого та середнього віку. Із цією метою проведено комплексне обстеження 160 хворих на ГХ ІІ стадії незалежно від ступеню. Усі хворі були розподілені за віком: хворі молодого віку (чоловіки та жінки (n=40) віком від 18-44 років) та середнього віку (чоловіки та жінки (n=40) віком від 45-60 років). Середній вік та частка пацієнтів молодого та середнього віку достовірно не відрізнялась. Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі чинних критеріїв. Усім обстежуваним було проведено добуве моніторування АТ за допомогою апарата «АВРМ-04» Meditech (Угорщина).

Проведене обстеження показало, що у пацієнтів середнього віку реєстрували більш важчі порушення добової регуляції АТ та збільшення величини таких показників, як САТ доб., САТ ден., Сер. АТ доб., Сер. АТ ден., ВСАТ доб. Та ВСАТ ніч. згідно з даними ДМАТ порівняно з пацієнтами молодого віку. Також у пацієнтів середнього віку визначали збільшення випадків реєстрації патологічного профілю “non-dipper”, визначених за динамікою САТ і ДАТ, і тенденцію до зменшення фізіологічного профілю “dipper”, визначених за динамікою САТ, передусім у осіб чоловічої статі.

У осіб чоловічої статі незалежно від віку, порівнюючи із жінками, реєстрували більш важчі порушення добової регуляції АТ, що стосувалось таких показників, як САТ ден., Сер АТ ден., ВСАТ доб., ВСАТ ден., ВДАТ доб. і тенденцію до зростання випадків з профілем “non-dipper” і “night-pakers”, визначених за динамікою САТ. Найбільш переконливі гендерні відмінності в характері добової регуляції АТ зберігались у пацієнтів середнього віку.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, добуве моніторування.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) – проблема номер один серед усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) та нозології, яка на превеликий жаль зумовлює значні демографічні втрати населення у розвинених країнах сучасного світу. Як попередити розвиток, прогнозувати перебіг та поліпшити підхід в лікуванні АГ є питанням, яким дослідники займаються не один десяток років. І варто сказати, що безліч праць присвячено вивченню патогенезу АГ, однак багатофакторність цього захворювання вражає та відкриває все нові та нові патогенетичні механізми цього захворювання.

Важливим та невід’ємним пунктом у встановленні діагнозу АГ в амбулаторно-клінічних умовах є інструментальні методи дослідження. Окрім вимірювання офісного АТ, самостійного вимірювання в домашніх умовах (ДоМАТ), важливу діагностичну роль відведено відносно «новому» та доволі визначальному у діагностиці АГ – добовому моніторуванню АТ (ДМАТ) [1,2]. Кожен із цих методів має свої переваги та недоліки, та на відмінну від офісного вимірювання АТ та ДоМАТ, ДМАТ надає лікарю можливість не лише констатувати факт підвищеного АТ, але і визначати такі його характеристики, як ступінь нічного зниження АТ (СНЗАТ), швидкість раннього підйому АТ (ШРПАТ), варіабельність та багато інших показників, які в подальшому можуть

вказувати на швидкість та ступінь враження органів-мішеней [3,4,5,6].

У літературі досить мало даних щодо трактування величин АТ, оцінки добової регуляції за даними 24-годинного моніторування у чоловіків та жінок, хворих на ГХ ІІ стадії молодого та середнього віку. Саме тому нашу увагу привернули показники ДМАТ у обстежуваних, хворих на АГ.

**Мета дослідження.** Гендерно-вікові особливості та характер добового профілю АТ у пацієнтів, хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії молодого та середнього віку.

**Матеріали та методи.** Проведено комплексне обстеження 160 хворих на ГХ ІІ стадії чоловічої і жіночої статі, середній вік яких становив 44,5±1,2 і 45,4±1,4 років відповідно, що свідчило про вікову однорідність чоловіків і жінок у основній групі хворих ( $t=0,02$ ;  $p=0,98$ ). Згідно з класифікацією ВООЗ (2012 ) серед обстежених в 76 (47,5%) випадків реєстрували пацієнтів молодого (до 45 років, середній вік – 34,3±0,8) і в 84 (52,5%) – середнього віку (від 45 до 60 років, середній вік – 53,7±0,5). Різниця між часткою хворих молодого і середнього віку не виявила статистичної достовірності ( $\chi^2=0,80$ ;  $p=0,37$ ).

Кожному пацієнту було проведено ДМАТ за допомогою апарата «АВРМ-04» Meditech (Угорщина). Усі показники визначали в денний (7.00–22.00), нічний (22.00–7.00) періоди та за цілу добу. Визнача-

лись такі основні показники добового моніторингування: середні значення АТ (систоличного, діастолічного, пульсового) та ЧСС за добу, день та ніч; максимальні та мінімальні значення АТ в різні періоди доби; показники «навантаження тиском» (індекс навантаження тиском) за добу, день та ніч; добовий індекс (ДІ); варіабельність АТ (систоличного, діастолічного) за добу, день, ніч; ранковий підйом АТ (величина і швидкість ранішнього підйому АТ). Також хворі були проаналізовані за ступенем нічного зниження АТ (СНЗАТ): “dipper” (ДІ становить 10–20%), “non-dipper” (ДІ <10%), “over-dipper” (ДІ >20%), “night-reaker” (при зростанні середньодобових значень АТ вночі).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм StatSoft «Statistica» V. 12.0 згідно з рекомендаціями [7]. Порівняння кількісних величин у групах проводили за допомогою U-критерію Манна–Уїтні, відносних величин – за критерієм  $\chi^2$ .

**Результати дослідження.** Аналіз показників добової регуляції АТ (табл.1-3) загальної вибірки залежно від статі (табл.1) встановив, що у чоловіків, на відміну від жінок, спостерігали значно вищі величини рівня САТ ден. (156 проти 149 мм рт. ст.,  $p=0,03$ ), Сер. АТ ден. (117 проти 110 мм рт. ст.,  $p=0,02$ ), ВСАТ доб. (18 проти 15 мм рт. ст.,  $p=0,001$ ), ВСАТ ден. (17 проти 13 мм рт. ст.,  $p=0,005$ ) і ВДАТ доб. (15 проти 12 мм рт. ст.,  $p=0,02$ ). Натомість у осіб жіночої статі, було визначено лише збільшення величини ШРП САТ (10 проти 7 мм.рт.ст./год,  $p=0,05$ ). Отримані дані демонструють переконливі статеві відмінності в добовій регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого та середнього віку та вказують на очевидний факт більш важких порушень добової регуляції АТ саме в осіб чоловічої статі. Такі дані співставні із результатами найбільшого популяційного дослідження з ДМАТ (PAMELA), яке проводили в Італії. Був встановлений кореляційний зв'язок величини АТ в різних умовах і досліджено, що в середньому рівень АТ збільшується з віком переважно у осіб чоловічої статі.

Таблиця 1.

Характер добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку залежно від статі

Показники добового моніторингування АТ	Стать пацієнтів		P
	Жінки (n=64)	Чоловіки (n=55)	
ЧСС ден.	76 (72; 80)	73 (68; 79)	0,11
ЧСС ніч.	62 (55; 67)	61 (57; 64)	0,49
ЦІ, ум. од.	1,20 (1,11; 1,36)	1,18 (1,11; 1,30)	0,47
САТ доб., мм рт. ст.	147 (140; 158)	148 (143; 158)	0,36
САТ ден., мм рт. ст.	149 (144; 162)	156 (145; 164)	<b>0,03</b>
САТ ніч., мм рт. ст.	141 (132; 152)	140 (132; 149)	0,96
ДАТ доб., мм рт. ст.	89 (82; 92)	90 (83; 95)	0,28
ДАТ ден., мм рт. ст.	93 (85; 98)	96 (86; 99)	0,20
ДАТ ніч., мм рт. ст.	81 (71; 85)	81 (70; 86)	0,90
ПАТ доб., мм рт. ст.	62 (54; 69)	62 (56; 65)	0,83
ПАТ ден., мм рт. ст.	61 (54; 68)	60 (56; 65)	0,73
ПАТ ніч., мм рт. ст.	62 (54; 70)	62 (57; 68)	0,74
СерАТ доб., мм рт. ст.	108 (100; 112)	109 (103; 115)	0,44
СерАТ ден., мм рт. ст.	110 (106; 116)	117 (104; 122)	<b>0,02</b>
СерАТ ніч., мм рт. ст.	100 (92; 105)	100 (91; 107)	0,84
ІНТ доб., %	34 (30; 39)	36 (30; 40)	0,88
ІНТ ден., %	36 (30; 46)	36 (29; 43)	0,98
ІНТ ніч., %	34 (27; 42)	35 (26; 41)	0,86
ВСАТ доб., мм рт. ст.	15 (13; 17)	18 (15; 20)	<b>0,001</b>
ВСАТ ден., мм рт. ст.	13 (11; 16)	17 (14; 20)	<b>0,005</b>
ВСАТ ніч., мм рт. ст.	13 (11; 16)	15 (12; 18)	0,10
ВДАТ доб., мм рт. ст.	12 (10; 14)	15 (13; 17)	<b>0,02</b>
ВДАТ ден., мм рт. ст.	11 (10; 15)	12 (10; 14)	0,22
ВДАТ ніч., мм рт. ст.	9 (8; 13)	10 (7; 14)	0,98
ДІ САТ, %	7 (3; 12)	9 (5; 13)	0,17
ДІ ДАТ, %	12 (9; 15)	14 (11; 19)	0,10
ШРП САТ, мм рт. ст./год	10 (7; 13)	7 (5; 10)	<b>0,05</b>
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	7 (4; 9)	7 (5; 9)	0,53

**Примітка.** Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test

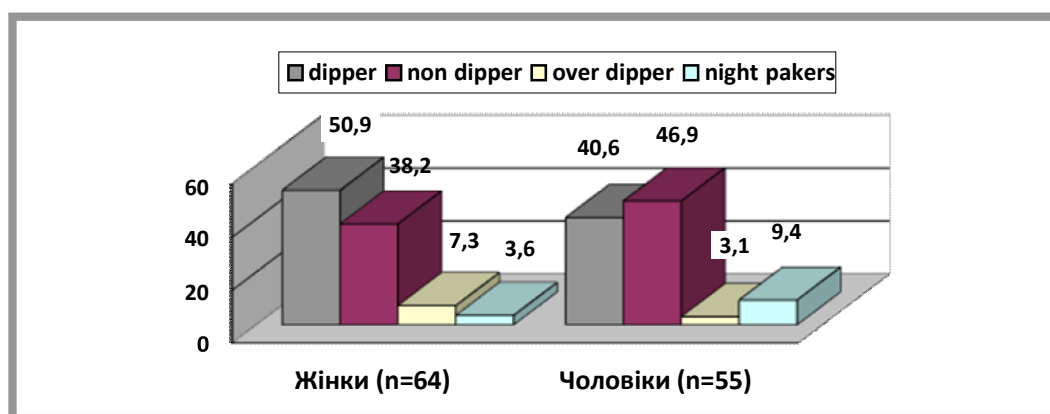


Рис. 1. Розподіл добового профілю САТ (у %) в хворих з ГХ молодого і середнього віку залежно від статі

Примітка. Різниця відсотків між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ , була не достовірною ( $p > 0,20$ )

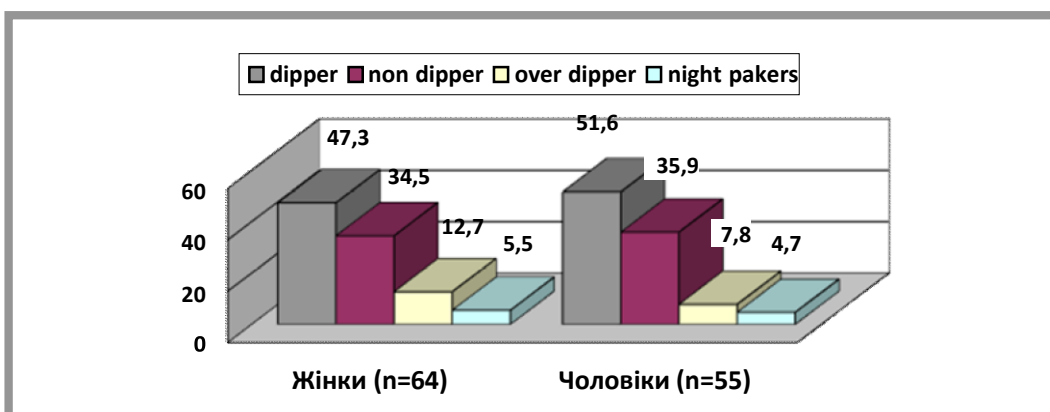


Рис. 2. Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ молодого і середнього віку залежно від статі

Примітка. Різниця відсотків між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ , була не достовірною ( $p > 0,30$ )

Згідно з проведеним аналізом показників ДМАТ у хворих, які склали основну групу обстежених залежно від віку (табл. 2) з'ясувалось, що у хворих на ГХ середнього віку, на відміну від молодого, реєстрували суттєве збільшення величини таких показників, як САТ доб. (153 проти 146 мм рт. ст.,  $p=0,03$ ), САТ ден. (158 проти 150 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ),

Сер. АТ доб. (112 проти 107 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), Сер. АТ ден. (117 проти 111 мм рт. ст.,  $p=0,05$ ), ВСАТ доб. (19 проти 15 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ) і ВСАТ ніч. (16 проти 12 мм рт. ст.,  $p=0,05$ ). Як результат – більш важкі порушення добової регуляції АТ у хворих гіпертоніків середнього віку на відміну від молодого віку.

Таблиця 2.

Характер добової регуляції АТ у пацієнтів з ГХ II стадії молодого і середнього віку залежно від вікового цензу

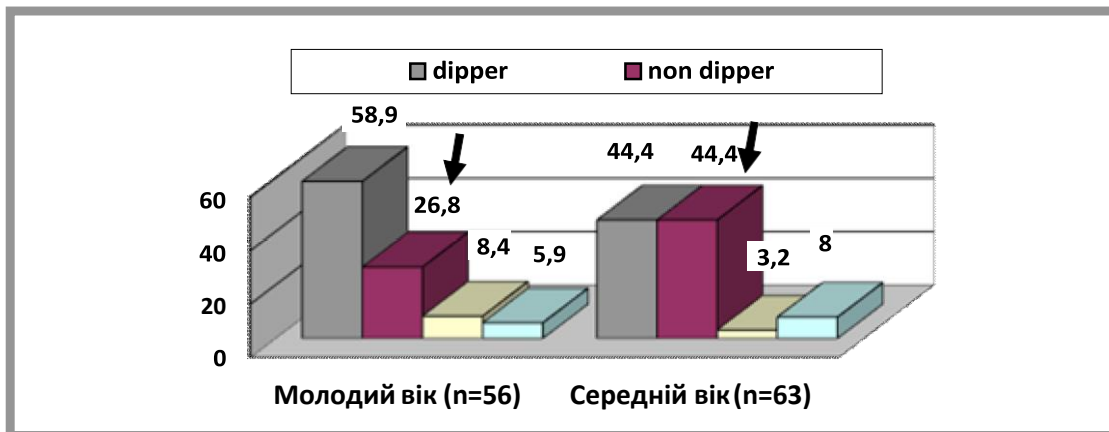
Показники добового моніторингу АТ	Вік пацієнтів		P
	Молодий (n=56)	Середній (n=63)	
ЧСС ден.	75 (71; 80)	74 (68; 80)	0,36
ЧСС ніч.	61 (57; 66)	61 (56; 67)	0,86
Ці, ум. од.	1,20 (1,11; 1,36)	1,18 (1,10; 1,29)	0,47
САТ доб., мм рт. ст.	146 (141; 156)	153 (145; 160)	<b>0,03</b>
САТ ден., мм рт. ст.	150 (144; 158)	158 (146; 166)	<b>0,01</b>
САТ ніч., мм рт. ст.	140 (132; 149)	144 (137; 150)	0,22
ДАТ доб., мм рт. ст.	87 (82; 92)	91 (83; 95)	0,16
ДАТ ден., мм рт. ст.	93 (85; 97)	96 (85; 100)	0,27
ДАТ ніч., мм рт. ст.	78 (69; 85)	82 (74; 87)	0,25
ПАТ доб., мм рт. ст.	62 (54; 66)	62 (57; 68)	0,50
ПАТ ден., мм рт. ст.	60 (54; 66)	60 (56; 66)	0,59
ПАТ ніч., мм рт. ст.	60 (55; 70)	63 (56; 68)	0,46
СерАТ доб., мм рт. ст.	107 (100; 111)	112 (104; 116)	<b>0,04</b>

СерАТ ден., мм рт. ст.	111 (106; 116)	117 (105; 121)	<b>0,05</b>
СерАТ ніч., мм рт. ст.	98 (91; 104)	103 (94; 107)	0,18
ІНТ доб., %	34 (30; 38)	37 (30; 41)	0,26
ІНТ ден., %	35 (28; 42)	39 (30; 46)	0,16
ІНТ ніч., %	33 (27; 41)	35 (26; 41)	0,75
ВСАТ доб., мм рт. ст.	15 (14; 18)	19 (15; 21)	<b>0,04</b>
ВСАТ ден., мм рт. ст.	15 (13; 17)	15 (13; 20)	0,46
ВСАТ ніч., мм рт. ст.	12 (11; 16)	16 (13; 18)	<b>0,05</b>
ВДАТ доб., мм рт. ст.	14 (12; 15)	13 (12; 16)	0,86
ВДАТ ден., мм рт. ст.	12 (10; 15)	12 (10; 15)	0,67
ВДАТ ніч., мм рт. ст.	10 (8; 13)	9 (8; 13)	0,83
ДІ САТ, %	9 (3; 12)	8 (4; 12)	0,96
ДІ ДАТ, %	14 (10; 20)	15 (10; 18)	0,66
ШРП САТ, мм рт. ст./год	9 (6; 12)	8 (6; 11)	0,17
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	7 (4; 9)	7 (5; 9)	0,83

**Примітка.** Достовірність різниці результатів розрахована за Mann-Whitney U test

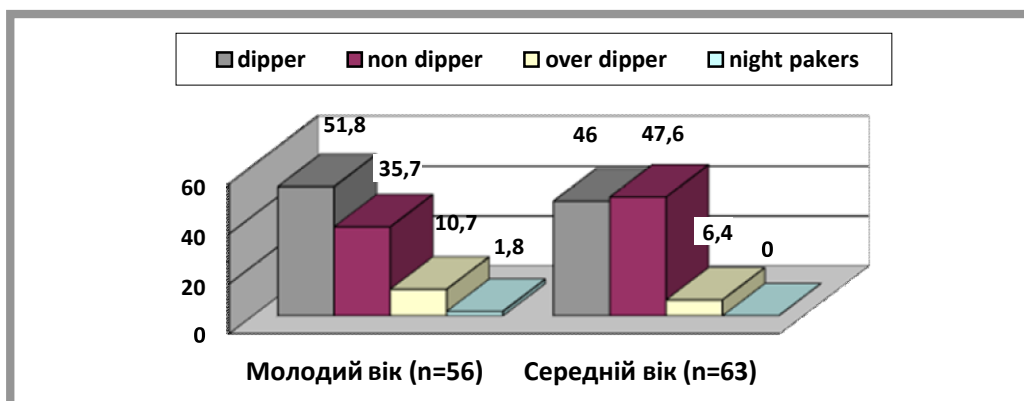
Аналіз розподілу частоти реєстрації різних циркадних профілів АТ у пацієнтів з ГХ залежно від віку (рис.3, рис.4) показав, що в хворих з ГХ середнього, в порівнянні з молодим віком, упродовж доби реєструється суттєве зростання частоти випадків з патологічним профілем “non-dipper” (44,4% проти 26,8%,  $p=0,04$ ) і тенденція до зменшення фізіологіч-

ного профілю “dipper” (44,4% проти 58,9%,  $p=0,07$ ), визначених за рівнем САТ. Аналогічна тенденція спостерігалась і при аналізі частоти реєстрації циркадних профілів за рівнем ДАТ – зростання патологічного профілю “non-dipper” (47,6% проти 35,7%,  $p=0,18$ ) у пацієнтів середнього віку.



**Рис. 3.** Розподіл добового профілю САТ (у %) в хворих з ГХ молодого і середнього віку залежно від вікового цензу

**Примітка.** Стрілками показана достовірна різниця відсотків між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$  ( $p=0,04$ )



**Рис. 4.** Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ молодого і середнього віку залежно від вікового цензу

**Примітка.** Різниця відсотків між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ , була не достовірною ( $p>0,20$ )

Одночасно проведений в групах аналіз різних за статтю та віком (табл.3.) обстежуваних встановив, що у жінок молодого, на відмінну від чоловіків того ж віку, спостерігалось суттєве збільшення величини ДАТ ніч. (78 проти 71 мм.рт.ст.,  $p=0,04$ ) і зменшення ВСАТ ден. (14 проти 16 мм.рт.ст.,  $p=0,03$ ). Такі дані більше свідчили про відсутність будь-яких логічних відмінностей між проаналізованими групами. Більший інтерес представляли результати порівняння груп чоловіків та жінок середнього віку. Нами було встановлено, що у чоловіків середнього, на відміну від жінок того ж віку, реєстрували значно вищі величини Сер. АТ ден. (118 проти 112 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), ВСАТ доб. (19 проти 16 мм рт. ст.,  $p=0,02$ ), ВСАТ ніч. (15 проти 12 мм рт. ст.,  $p=0,03$ ) і ДІ САТ (10% проти 7%,  $p=0,04$ ) та зменшення величини ЧСС ден. (71 проти 78,  $p=0,04$ ) і ЦІ (1,17 проти 1,21,  $p=0,02$ ).

Результати проведеного аналізу свідчили про певний вплив віку пацієнта (середнього в порівнянні з молодим) на характер добової регуляції АТ. Така закономірність асоціювалась саме у пацієнтів чоловічої статі. У чоловіків середнього віку, на відміну від молодого, спостерігали суттєве збільшення величини САТ доб. (154 проти 145 мм.рт.ст.,  $p=0,03$ ), САТ ден. (158 проти 152 мм рт. ст.,  $p=0,05$ ), САТ ніч. (147 проти 136 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ), ДАТ доб. (92 проти 87 мм рт. ст.,  $p=0,03$ ), ДАТ ніч. (84 проти 71 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ), Сер. АТ доб. (112 проти 106 мм рт. ст.,  $p=0,05$ ), Сер. АТ ден. (118 проти 111 мм рт. ст.,  $p=0,02$ ), Сер. АТ ніч. (105 проти 94 мм рт. ст.,  $p=0,01$ ) і ДІ ДАТ (17% проти 14%,  $p=0,03$ ). Натомість у чоловіків середнього віку визначали певні відмінності

між групою жінок молодого віку, що характеризувалось певним зростанням САТ ден. (158 проти 150 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ), ВСАТ ден. (16 проти 14 мм рт. ст.,  $p=0,02$ ), ВДАТ доб. (15 проти 12 мм рт. ст.,  $p=0,04$ ) і ДІ ДАТ (17% проти 12%,  $p=0,02$ ).

Натомість в жінок середнього на відмінну від жінок молодого віку, визначали лише суттєве зростання ШРП САТ (10 проти 7 мм.рт.ст.,  $p=0,04$ ).

Отримані в ході дослідження дані підтверджувались результатами аналізу частоти реєстрації циркадних профілів (рис.5, рис.6) залежно від віку та статі. Насамперед зміни стосувались наявності чіткої тенденції до збільшення частоти випадків з патологічним профілем "non-dipper" (43,2% проти 27,8% і 38,5% проти 34,2% відповідно) і зменшення – фізіологічного профілю "dipper" (45,9% проти 61,1% і 46,2% проти 55,3% відповідно), визначених за динамікою САТ у пацієнтів середнього, на відміну від молодого віку, незалежно від статі. Подібний аналіз з оцінкою циркадної динаміки ДАТ не виявив подібних тенденцій, що могло свідчити про більшу інформативність циркадних змін рівня САТ у цієї категорії хворих.

У чоловіків молодого, порівняно з жінками того ж віку, спостерігали легку тенденцію до збільшення випадків з патологічним профілем "non-dipper" (34,2% проти 27,8%) і "over-dipper" (5,3% проти 11,0%). Натомість в чоловіків середнього, на відміну від жінок того ж віку, реєстрували зменшення випадків з патологічним профілем "non-dipper" (38,5% проти 43,2%) і збільшення "night-packers" (11,5% проти 5,4%), визначених за динамікою САТ.

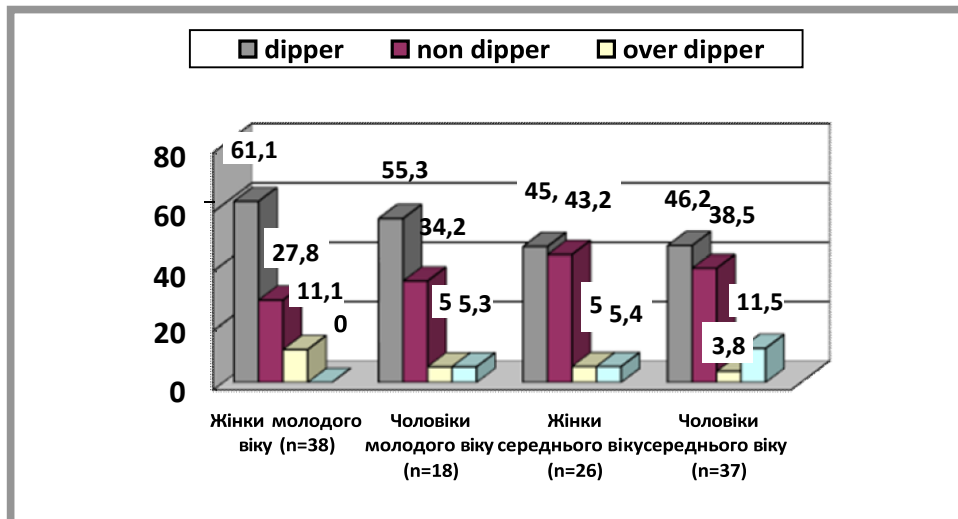


Рис. 5. Розподіл добового профілю САТ (у %) у хворих з ГХ залежно від статі і віку

Примітка. Достовірність % між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ , не виявлена,  $p>0,10$

Характер розподілу циркадних профілів АТ, визначених за динамікою ДАТ, дозволив виявити певні тенденції до змін лише в групах чоловіків і жінок середнього віку. Так, у чоловіків середнього

віку, на відміну від жінок, спостерігали збільшення випадків з патологічним профілем "non-dipper" (38,5% проти 27,0%) і зменшення "over-dipper" (3,8% проти 10,8%).

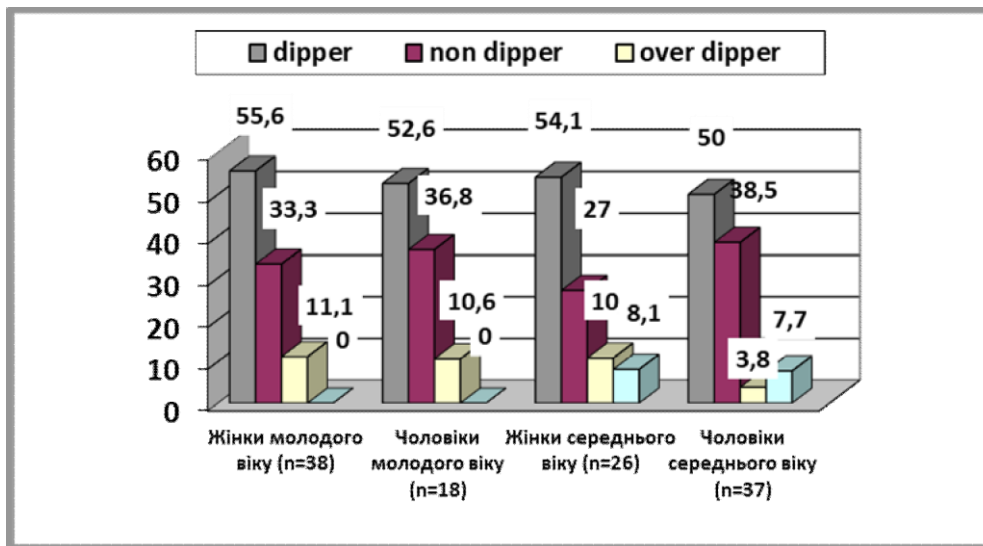


Рис. 6. Розподіл добового профілю ДАТ (у %) в хворих з ГХ залежно від статі та віку

Примітка. Достовірність % між групами, розрахована за критерієм  $\chi^2$ , не виявлена,  $p > 0,20$

#### Висновки:

1. Доведено, що у пацієнтів середнього, на відмінну від молодого віку, визначаються більш важкі порушення добової регуляції АТ, за даними ДМАТ, та характеризуються суттєвим збільшенням величини САТ доб., САТ ден., Сер. АТ доб., Сер. АТ ден., ВСАТ доб. і ВСАТ ніч., зростанням частоти випадків з патологічним профілем “non-dipper”, визначених за динамікою САТ і ДАТ, і тенденцією до зменшення фізіологічного профілю “dipper”, визначених за динамікою САТ, насамперед у осіб чоловічої статі.
2. Згідно з даними ДМАТ, у чоловіків з ГХ II стадії молодого та середнього віку, на відміну від осіб жіночої статі різного віку, реєструються більш важкі порушення добової регуляції АТ. Це стосується збільшення саме таких показників, як САТ ден., Сер. АТ ден., ВСАТ доб., ВСАТ ден., ВДАТ доб. і тенденції до зростання випадків з профілем “non-dipper” і “night-pakers”, визначених за динамікою САТ. Найбільш переконливі гендерні відмінності в характері добової регуляції АТ зберігались в пацієнтів середнього віку.

#### References:

1. Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: Rekomendovano: Nakaz MOZ vid 24.05.2012; 384:64.2 [in Ukrainian]
2. Rekomendatsii ESH/ESC 2013 r. z likuvannya arterialnoi hipertenzii. Journal of Hypertension.2013; 31(7):1281-1357 [in Ukrainian].
3. Voloshyna OV, Samorukova VV, Busel SV, Lysyi IS, Zbitnieva VO, Chaika AO, Dychko TO. Kompleksne monitoruvannya arterialnoho tysku dlia vyznachennia chutlivosti do antyhipertenzivnoi terapii. Simeina medytsyna. 2015; 3(59):152-4 [in Ukrainian].
4. Lysyi IS, Samorukova VV, Zbitnieva VO, Voloshyna OV, Dychko TO, Dukova OR. Rol domashnoho monitoruvannya arterialnoho tysku v otsiniuvanni chutlivosti

do antyhipertenzivnykh preparativ. Simeina medytsyna. 2018; 1(75):33-35 [in Ukrainian].

5. Voloshyna OV, Dukova OR. ta in. Informatyvniest domashnoho monitoruvannya arterialnoho tysku u patsiientiv iz hipertoničnoiu khvoroboiu v praktysi simeinoho likaria .Simeina medytsyna. 2013;1:43-44 [in Ukrainian].
6. Kolesnyk TV. Suchasni informatsiini tekhnologii dlia vyznachennia stupenia arterialnoi hipertenzii za danymy dobovoho monitoruvannya arterialnoho tysku. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2015; 4(54):50-57 [in Ukrainian].
7. Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih danykh. Prymenenye paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moskva:MedjaSfera, 2006. P.312 [in Russia].

УДК 616.12-008.331.1: 577.112: 577.175.5

#### ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХАРАКТЕРА СУТОЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АД У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Т.П. Онищук

Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова, кафедра терапевтичних дисциплін і сімейної медицини факультета післядипломного образования, г. Винниця, Україна, ORCID ID: 0000-0002-6268-4984, e-mail: vra4ixa@ukr.net

**Резюме.** В статье были определены половые и возрастные различия характера суточной регуляции АД у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии молодого и среднего возраста. С этой целью проведено комплексное обследование 160 больных ГБ II стадии в независимости от степени. Все больные были распределены по возрасту: больные моло-

дого возраста (мужчины и женщины (n = 40) в возрасте от 18-44 лет) и среднего возраста (мужчины и женщины (n = 40) в возрасте от 45-60 лет). Средний возраст и доля пациентов молодого и среднего возраста достоверно не отличалась. Верификацию диагноза ГБ проводили на основании действующих критериев. Всем обследуемым был проведен суточный мониторинг АД с помощью аппарата «АВРМ-04» Meditech (Венгрия).

Проведенное обследование показало, что у пациентов среднего возраста регистрировали более тяжелые нарушения суточной регуляции АД и увеличение величины таких показателей, как САТ сут., САТ дн., Ср. АД сут., Ср. АД дн., ВСАД сут. и ВСАД ночь, по данным СМАД, по сравнению с пациентами молодого возраста. Также у пациентов среднего возраста определяли увеличение случаев регистрации патологического профиля "non-dipper", определенных по динамике САД и ДАД, и тенденцию к уменьшению физиологического профиля "dipper", определенных по динамике САТ, прежде всего у лиц мужского пола.

У лиц мужского пола в независимости от возраста, сравнивая с женщинами, регистрировали более тяжелые нарушения суточной регуляции АД, касательно таких показателей, как САТ дн., Ср. АД дн., ВСАД сут., ВСАД дн., ВДАД сут., и тенденция к росту случаев с профилем "non-dipper" и "night-pakers", определенных по динамике САТ. Наиболее убедительные различия в характере суточной регуляции АД наблюдались у пациентов среднего возраста.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, суточный мониторинг.

UDC 616.12-008.331.1: 577.112: 577.175.5

**INDICATOR FEATURES OF ARTERIAL PRESSURE DAILY REGULATION IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS WITH STAGE II HYPERTENSION**

T.P. Onyshchuk

*National Pirogov Memorial Medical University,  
Department of Therapeutic Disciplines and Family  
Medicine of Postgraduate Education Faculty,  
Vinnytsia, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-6268-4984,  
e-mail: vra4ixa@ukr.net*

**Abstract.** In the article, the sex and age-related differences in the nature of daily blood pressure regulation in young and middle-aged patients with stage II hypertension have been determined. With this purpose, a complex examination of 160 patients with stage II hypertension was performed. All patients were divided into groups according to age: young patients (men and women

(n = 40) aged 18-44) and middle-aged (men and women (n = 40) aged 45-60). In 76 (47.5%) cases, young patients ( up to 45 years old, average age  $34.3 \pm 0.8$ ) were registered, the remaining 84 (52.5%) composed a middle-aged group (45-60 years old, mean age -  $53.7 \pm 0.5$ ). The average age and proportion of young and middle-aged patients were not significantly different ( $\chi^2 = 0.80$ ;  $p = 0.37$ ). The diagnosis of hypertension disease has been verified based on valid criteria. Everyone was given a daily monitoring of blood pressure using the apparatus "AVRM-04" Meditech (Hungary). Measurement of blood pressure and heart rate were performed every 30 minutes during the day (from 7 o'clock in the morning to 10 o'clock at night) and every 60 minutes at night (from 10 o'clock at night until 7 o'clock in the morning). When analyzing the data obtained during arterial pressure daily monitoring, the most informative turned out to be the following group of parameters: average values of blood pressure (systolic, diastolic, pulse) and heart rate per day, day and night; maximum and minimum values of blood pressure in different periods of the day; indicators of "pressure load" (pressure load index) per day, day and night; daily index (DI) - the degree of night decrease in blood pressure; variability of blood pressure (systolic, diastolic) per day, day, night; morning rise of blood pressure (magnitude and rate of early rise of blood pressure). Statistical data processing was carried out using the StatSoft "Statistica" V. 12.0 application package in accordance with the recommendations.

The survey showed that middle-aged patients had more severe violations of blood pressure daily regulations and the increase in such indicators as daily systolic blood pressure, systolic blood pressure per day, average daily blood pressure, variability of systolic blood pressure per day and night, according to daily blood pressure monitoring as compared to younger patients. Also in middle-aged patients, an increase in cases of registration of the non-dipper pathological profile determined by the dynamics of systolic blood pressure and diastolic blood pressure and the tendency to decrease the physiological profile of "dipper", determined by the dynamics of systolic blood pressure, especially in males.

In men, regardless of age, in comparison with women, more severe violations of blood pressure daily regulation have been recorded, which concerned such indicators as: systolic blood pressure per day, the average daily blood pressure, the variability of systolic blood pressure per day, the variability of systolic blood pressure per day, variability of diastolic blood pressure. In addition, it was associated with the tendency to increase cases with the profile of "non-dipper" and "night-pakers", determined by the dynamics of systolic blood pressure. The most convincing gender differences in the nature of daily blood pressure regulation were maintained in middle-aged patients.

**Keywords:** hypertension disease, daily monitoring.

Стаття надійшла в редакцію 08.05.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.88.  
УДК 616.314-083:528.315-38

## ВИВЧЕННЯ МОРФОМЕТРИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК КАПІЛЯРНОЇ СІТКИ ПІСЛЯ ДВОМІСЯЧНОЇ СУБКУТАНОЇ ІМПЛАНТАЦІЇ ПОРИСТОГО ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСУ

А.В. Пантус

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічної стоматології,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-5245-8836,  
e-mail: zlatoslava2@ukr.net*

**Резюме.** Проблема, що стоїть перед тканинною інженерією, полягає в тому, щоб оптимізувати виділення, розмноження і диференціювання клітин, сконструювати матрикси або системи доставки, сприяючи підтримці, координації регенерації тканин у трьох вимірах. Одним із важливих критеріїв, який повинен враховуватись при конструюванні матриксу – його здатність підтримувати стабільну гемодинаміку всередині та навколо каркасу. Мета дослідження – експериментально оцінити характер розвитку судинної сітки після двомісячної субкутаної імплантації біополімерного волокнистого матриксу.

Дослідження проводилось на 20 лабораторних тваринах (кролі), які були поділені на 2 групи. Першій групі порівняння – 10-ом тваринам – проводилось оперативне втручання, яке включало формування «кишені» в підшкірній клітковині та накладання швів. Другій групі – 10-ом тваринам – проводилась підшкірна імплантація біополімерного матриксу в ділянку спини між лопатками. Для дослідження брали 9 сегментів: один центрально розташований і по 4 сегменти з парацентральної та з периферичної зон.

Статистичне опрацювання результатів проводили в програмному забезпеченні Microsoft Excel 2016, що входить до пакету програмного забезпечення Microsoft Office 2016 (Microsoft).

Отримані результати свідчать про відсутність як гострої, так і хронічної реактивної запальної інфільтрації, а також як гострої, так і хронічної реакції відторгнення імплантата як чужорідної субстанції у імплантованій ділянці тварини. Створений нами волокнистий матрикс завдяки своїй гігроскопічності та пористості створює своєрідний місток для проростання та розвитку капілярної сітки.

**Ключові слова:** біополімер, біоімплантат, судинна сітка.

**Вступ.** На даний час у медицині та біоінженерії з кожним роком зростає інтерес до біополімерів. Матеріали в тканинній інженерії для створення біоімплантатів повинні володіти спектром спеціальних властивостей і надавати інженерним або мікроінженерним конструкціям характеристик, властивих живим тканинам, а саме: здатність до самовідновлення, здатність змінювати будову і властивості у відповідь на фактори навколишнього середовища [1]. Проблема, що стоїть перед тканинною інженерією, полягає в тому, щоб оптимізувати виділення, розмноження і диференціювання клітин, сконструювати каркаси або системи доставки, сприяючи підтримці, координації регенерації тканин у трьох вимірах [2, 3]. Одним із важливих критеріїв, який повинен враховуватись при конструюванні матриксу – це його здатність підтримувати стабільну гемодинаміку всередині та навколо каркасу. Стабільність гемодинаміки та відповідно життєздатність тканин буде залежати передусім від характеру розвитку капілярної сітки всередині скафолда [4, 5].

**Мета дослідження.** Експериментально оцінити характер розвитку судинної сітки після двомісячної субкутаної імплантації біополімерного волокнистого матриксу.

**Матеріали та методи дослідження.** Для проведення досліджень було використано розробле-

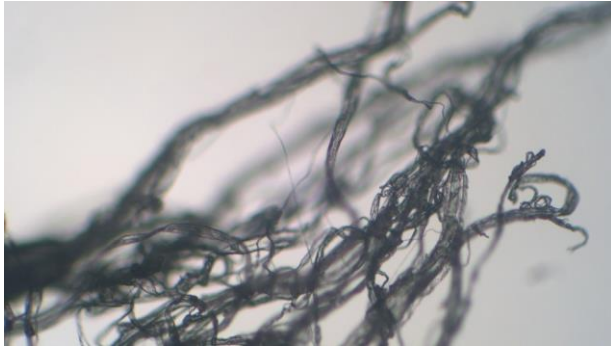
ний нами волокнистий матрикс із гранул 100 % чистого полілактиду. Матрикс розробляли методом фазового розділення полімеру. Товщина волокнистого матриксу в середньому становила 30 мкм. Діаметр волокон становив від 4 мкм до 10 мкм (рис. 1, рис. 2).



**Рис. 1.** Волокна біополімерного матриксу. Об. 10, ок. 10

Вище вказані матрикси піддавались гаммастерилізації. Герметично запаковані в подвійну упаковку для стерилізації скафолди рівномірно вкладались під електронний пучок з енергією частинок 4

мегаелектронвольт (MeV) і протяжністю імпульсів 4,5 мікросекунд (мкс). Кожен пакет «Medicom» стандартизований EN 868-5, ISO 11140-1, ISO 11607-1, в який був запакований полімер товщиною 0,6мм. При опроміненні кількість імпульсів змінювалась від 4 до 70.



**Рис. 2. Волокна біополімерного матриксу. Об. 10, ок. 10**

Стерилізація відбувалась за наступними параметрами: частота роботи прискорювача складала 250 Гц, максимальна енергія електронів становила 5 MeV, максимальна потужність пучка становила 5 кВт, тривалість імпульсів 4,5 мкс, імпульсний струм до 1,5 А, потужність гальмуючого випромінювання на відстані 1м від мішені становила - 104 Р/сек. Доза опромінення об'єкта становила до 50 кГр з розрахунку об'єму та щільності матеріалу. Згідно з нормами максимально допустима доза 50 кГр при максимальній енергії електронів 5 MeV. Обробка електронами з енергією менше 10 MeV не викликала ядерних трансмутацій, тобто не призводила до виникнення радіоактивних ізотопів і не створювала залишкового радіаційного фону об'єкту. Після стерилізації біополімерні матрикси хірургічним шляхом імплантувались під шкіру лабораторної тварини. Дослідження проводилось на 20 лабораторних тваринах (кролі), які були поділені на 2 групи. Першій групі порівняння: 10-ом тваринам проводилось оперативне втручання, яке включало формування «кишені» в підшкірній клітковині та накладання швів. Другій групі: 10-ом тваринам проводилась підшкірна імплантація біополімерного матриксу в ділянку спини між лопатками. Через 2 місяці хірургічним шляхом матрикс разом із прилеглими тканинами видалявся з тіла тварини.

Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням правил відповідно до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» [6].

Для здійснення загального гістологічного дослідження матрикс з оточуючими тканинами розсікали взаємоперпендикулярними розрізами на 25 однакових сегментів. Для дослідження брали 9 сегментів: один центрально розташований і по 4 сегменти з парацентральної та з периферичної зон. Отримані ділянки імпланту фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Час фіксації складав 24 години. У подальшому шматочки досліджуваних органів поміщали у висхідну батарею спиртів для дегід-

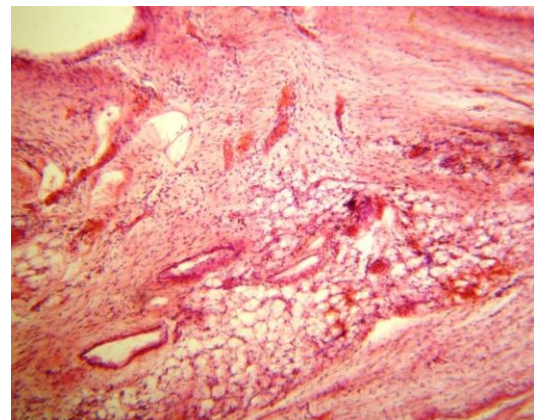
ратації, далі у хлороформ, суміш хлороформ-парафін (1:1), парафін (при температурі 37° С). Після парафінової препідготовки шматочки заливали в парафін. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилося на санному мікротомі. Забарвлення препаратів здійснювалось гематоксиліном і еозином [7].

Гістологічні препарати досліджувались світлооптично на мікроскопі Leica DME під різними збільшеннями об'єктива й окуляра. Морфометричні показники визначали за допомогою системи для отримання мікроскопічних зображень гістологічних мікропрепаратів (мікроскоп Leica DME та цифрова фотокамера "Nikon P5100") та програми аналізу зображень Image Tool 2.0 for Windows на кафедрі патоморфології та судової медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Статистичне опрацювання результатів проводили в програмному забезпеченні Microsoft Excel 2016, що входить до пакету програмного забезпечення Microsoft Office 2016 (Microsoft).

**Результати дослідження.** При патоморфологічному дослідженні кровеносної системи периферичної ділянки імплантованих волокнистих полімерних матриксів двомісячного терміну в сполучній тканині виявляються здебільшого дрібні судини площею поперечного перерізу  $2458,87 \pm 3,23$  мкм<sup>2</sup>, з тонкими стінками товщиною  $6,87 \pm 3,76$  мкм, вистелені ендотелієм, здебільшого заповнені еритроцитами. Згідно з даними морфометричного дослідження, на 1 переріз судини припадає  $79913,72 \pm 3,12$  мкм<sup>2</sup> площі сполучної тканини.

Слід відзначити, що в перикапсулярних зонах зростає щільність судинного русла, що становить  $75080,86 \pm 4,23$  мкм<sup>2</sup> площі сполучної тканини на один переріз судини.

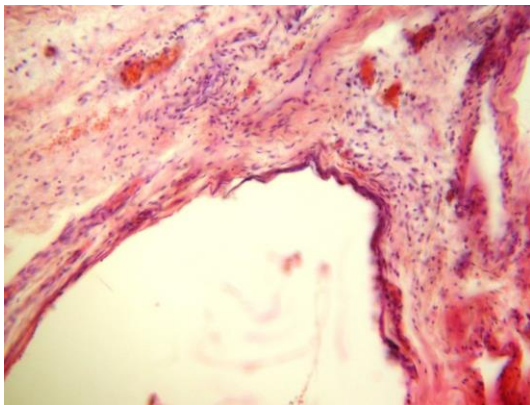
У парацентральної ділянки волокнистого каркасу в товщі жирової тканини візуалізуються різного калібру судини (рис. 3). Здебільшого судини дрібного калібру типу капілярів, площею поперечного перерізу  $2552,04 \pm 4,12$  мкм<sup>2</sup>, тонкостінні (5,73 мкм). На одному переріз судини становить  $58769,85 \pm 3,98$  мкм<sup>2</sup> площі тканини.



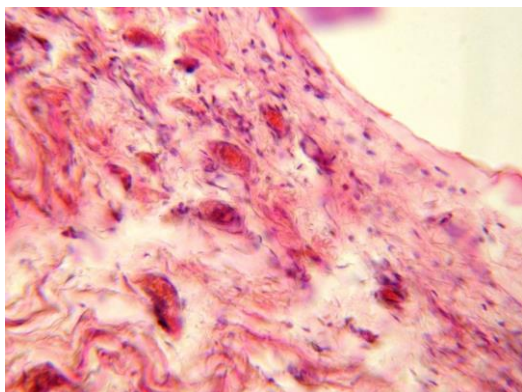
**Рис. 3. Судини сполучної тканини парацентральної зони. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10**

У даних судинах візуалізується тонка базальна мембрана, тонкий шар сполучнотканних волокон дозовні від останньої. Зсередини судини вистелені ендотелієм. Ядра ендотеліоцитів витягнуті вздовж периметру судин, з гомогенним хроматином, чіткою каріолемою. Цитоплазма ендотеліальних клітин вистеляє базальну мембрану, світла, еозинофільна, гомогенна. Просвіт даних капілярів здебільшого заповнений еритроцитами. Місцями виявляються судини більшого калібру за типом артеріол і дрібного калібру артерій. У стінці візуалізується шар циркулярно розташованих у кілька рядів гладких міоцитів із дещо витягнутими та циркулярно розташованими ядрами. Гладкі міозити компактно розташовані. Просвіт даних судин незначний, ядра ендотеліоцитів менш витягнуті порівняно з капілярами. У просвіті відзначається незначна кількість еритроцитів.

Вогнищево в сполучній тканині між окремими групами волокон імплантату візуалізується лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація помірної інтенсивності (рис. 4). Поміж клітинами візуалізуються судини, просвіти яких заповнені еритроцитами, проте лейкоцитів і пристінкового розташування інтраваскулярних лейкоцитів не виявлено.



**Рис. 4.** Лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10



**Рис. 5.** Судини сполучної тканини центральної зони. Забарвлення: гематоксилін та еозин. Об. 10, ок. 10

При патоморфологічному дослідженні центральних зон імплантів двомісячного терміну в сполучній тканині в просторах між волокнами наявні різного калібру судини (рис. 5).

Судини, які розташовуються в сполучній тканині, за даними морфометричного дослідження, мають середню площу поперечного перерізу  $3268,46 \pm 4,75$  мкм<sup>2</sup>, товщиною стінки  $4,95 \pm 0,14$  мкм. Серед даних судин одні більш дрібні з ядрами ендотеліоцитів овальної форми, з чіткою базальною мембраною, у просвіті невелика кількість еритроцитів. Поряд із цим, візуалізуються судини більш крупного калібру за типом венул із тонкими стінками, заповнені еритроцитами, з витягнутими вздовж базальної мембрани ядрами. Загалом, на один переріз судини припадає  $53247,58 \pm 3,33$  мкм<sup>2</sup> площі сполучної тканини.

У тварин контрольної групи морфометричний аналіз проводили з фрагментів сполучної тканини взятих з різних ділянок післяопераційної зони. Площа поперечного перерізу судин у цій групі становила  $2188,67 \pm 4,32$  мкм<sup>2</sup>, а на один переріз судини припадало  $49345,65 \pm 3,13$  мкм<sup>2</sup> площі сполучної тканини.

**Аналіз та обговорення результатів.** На основі проведених досліджень встановлено, що стан капілярної сітки, яка оточує та пронизує волокна біополімерного матриксу, практично не відрізнявся від тварин контрольної групи. Невелика різниця стосувалась показників площі поперечного перерізу судин та показників площі сполучної тканини на 1 переріз судини. В основній групі дані показники були дещо більшими, ніж у контрольній, що може бути пов'язано з більш посиленим синтезом сполучної тканини та адаптаційними механізмами, спрямованими на виведення продуктів гідролізу полімеру. Аналіз периферичної, парацентральної та центральної зон імплантованого волокнистого матриксу в тварин основної групи показав зростання площі поперечного перерізу судин від периферії до центру, що може свідчити про активне протікання біосинтетичних процесів у центральних відділах волокнистого матриксу, а відсутність ознак руйнування капілярів свідчить про відсутність накопичення продуктів гідролізу матеріалу і його своєчасне виведення із центральної зони. Про це також свідчить наявність венул у центральній частині матриксу. Натомість відбувається зменшення показників площі сполучної тканини на 1 переріз судин від периферії до центру.

#### **Висновки:**

1. Відсутність значної кількості нейтрофільних лейкоцитів, збільшеної кількості макрофагів і лімфоцитів свідчить про відсутність як гострої, так і хронічної реактивної запальної інфільтрації, а також як гострої, так і хронічної реакції відторгнення імплантат як чужорідної субстанції в імплантованій ділянці тварини.

2. Створений нами волокнистий матрикс завдяки своїй гігроскопічності та пористості створює своєрідний місток для проростання та розвитку капілярної сітки.

**References:**

1. Olesova VN, Dovbnev VA, Evstratov OV, Zveryaev AG, Zuev MD, Lesnyak AV i dr. Preimuschestva vremennykh nesymnykh frezerovannykh i polimerizovannykh plastmassovykh protezov na implantatah. Klinicheskoe issledovaniya. 2013; 1:25-26 [in Russian].
2. Andryushechkina TN, Berchenko GN, Gioeva YUA, Zoryan EV, Atrushkevich VG. Vliyanie kompleksnykh antigomotoksicheskikh preparatov na tkani parodonta v aktivnom periode ortodonticheskogo lecheniya: eksperimentalno-morfologicheskoe i klinicheskoe issledovanie. Klinicheskaya stomatologiya. 2015; 4:42-49 [in Russian].
3. Balin VN, Balin DV, Iordanishvili AK, Muzyikin MI. Osteostimuliruyushee deystvie ksenogenogo kostnogo materiala na reparativnyy osteogenez (eksperimentalno-morfologicheskoe issledovanie). Stomatologiya. 2015; 94(2):5-9 [in Russian].
4. Hayashi CH, Gudino CV, Gibson FC, Genco CA. Review: pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cells pecific innate immune inflammatory pathways. Mol. Oral. Microbiol. 2010; 5(25):305-316.
5. Deev RV, Isaev AA, Kochish AYU, Tihilov RM. Kletochnyye tehnologii v travmatologii i ortopedii: putirazvitiya. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya injeneriya. 2016; 3(6):22-33 [in Russian].
6. Poriadok provedennia naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynah. Ofitsiyni visnyk Ukrainy. Ofits. vyd. 2012; 24:82 [in Ukrainian].
7. Bahrii MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI Metodyky morfolohichnykh doslidzhen: monohrafiia. Vinnytsia: Novaknyha. 2016. P.328 [in Ukrainian].

УДК 616.314-083:528.315-38

**ИЗУЧЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТКИ ПОСЛЕ ДВУХМЕСЯЧНОЙ СУБКУТАННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПОРИСТОГО ВОЛОКНИСТОГО МАТРИКСА**

А.В. Пантус

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0002-5245-8836, e-mail: zlatoslava2@ukr.net*

**Резюме.** Проблема, стоящая перед тканевой инженерией, заключается в том, чтобы оптимизировать выделение, размножение и дифференцировку клеток, сконструировать матрикс или системы доставки, способствуя поддержанию, координации регенерации тканей в трех измерениях. Одним из важных критериев, который должен учитываться при конструировании матрикса – его способность поддерживать стабильную гемодинамику внутри и вокруг каркаса. Цель исследования – экспериментально оценить характер развития сосудистой сетки после

двухмесячной субкутанной имплантации биополимерного волокнистого матрикса.

Исследование проводилось на 20 лабораторных животных (кролики), которые были разделены на 2 группы. Первой группе сравнения – 10 животным – проводилось оперативное вмешательство, которое включало формирования «кармана» в подкожной клетчатке и наложения швов. Второй группе – 10 животным – проводилась подкожная имплантация биополимерного матрикса в область спины между лопатками. Для исследования брали 9 сегментов: один центрально расположен и по 4 сегмента с парacentральной и из периферической зон.

Статистический анализ результатов осуществлено с помощью компьютерных программ Microsoft Exel и Statistica 5.5 (Multiple Regression) с использованием методов вариационной статистики, корреляции.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии как острой, так и хронической реактивной воспалительной инфильтрации, а также как острой, так и хронической реакции отторжения имплантата как чужеродной субстанции в имплантированном участке животного. Созданный нами волокнистый матрикс, благодаря своей гигроскопичности и пористости, создает своеобразный мостик для прорастания и развития капиллярной сетки.

**Ключевые слова:** биополимер, биоимплантат, сосудистая сетка.

UDC 616.314-083:528.315-38

**STUDY OF THE MORPHOMETRIC FEATURES OF CAPILLARY NETWORK IN THE EARLY STAGES OF POROUS FIBER MATRIX IMPLANTATION**

A.V. Pantus

*IvanFranko National Medical University, Department of Surgical Dentistry, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-5245-8836, e-mail: zlatoslava2@ukr.net*

**Abstract.** The problem facing tissue engineering is to optimize the selection, reproduction and differentiation of cells, to construct matrices or delivery systems, contributing to the maintenance, coordination of tissue regeneration in three dimensions. One of the important criteria that must be taken into account when constructing a matrix is its ability to maintain stable hemodynamics inside and around the framework. Currently the interest in biopolymers in bioengineering and medicine is increasing progressively. The materials used in tissue engineering are expected to have some special features and supply engineer and microengineer constructions with characteristics that living tissues have, as follows: the ability of self-repair; the ability of changing anatomy and properties in response to environmental factors.

The purpose of the study is to experimentally evaluate the development of the vascular net after two months of subcutaneous implantation of the biopolymer fibrous matrix.

The research was carried out on 20 lab animals (rabbits), which were divided into two groups. The first group: surgical intervention was performed to 10 animals, which included the creation of the pocket in the subcutaneous adipose tissue and suturing. The second group: the implantation of the biopolymer matrix into the area between the shoulder blades was performed to 10 animals.

The month after the matrix with the underlying tissues was removed. It was divided into 25 parts for histological examination. 9 segments were chosen for analysis: the one from centrally located area, four segments from precentral and four ones from peripheral zones.

The histological slides were examined lightoptically with the help of the microscope Leica DME with different magnifications. The morphometric features were analyzed using the system for taking microscopic pictures of histological samples (microscope Leica DME and digital camera Nikon P5100) and by using the program Image Tool 2.0 for Windows. The research were conducted at the Department of Pathomorphology and Legal Medicine of Ivano-Frankivsk National Medical University.

Statistical analysis was performed with the aid of PC programs Microsoft Exel and Statistica 5.5 (Multiple Regression) using the methods of variation statistic and correlation.

By using a freezing microtome the slides 30-50 nm were made, then were dehydrated in alcohols of different concentrations, soaked in methyl salicylate and fixed in polystyrene. After wards, the slides were examined with the microscope MPS-6.

The analysis of the peripheral, paracentral and central zone of the implanted possession of the matrix in the main group is determined by the plane of the cross-section of the vessels from the periphery to the center, which can lead to the active flow of biosynthetic processes in the central departments of power. material and its preferences from the central zone. This is also evidenced by the presence of venules in the central part of the matrix. The location is based on a decrease in the area of connective tissue in 1 section of the court from the periphery to the center.

The results display the absence of acute or chronic inflammatory infiltration as well as no transplantation rejection. The fiber matrix made by us, creates a peculiar bridge for germination and development of capillary network due to its hygrosopicity and sponginess.

**Keywords:** biopolymer, bioimplant, vascular mesh.

Стаття надійшла в редакцію 02.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.93.

УДК 616.8-936.22(477.87)''2017''

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У  
ЗАКАРПАТСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2017 РОЦІ**

І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник

*Ужгородський національний університет, кафедра соціальної медицини та гігієни,  
м. Ужгород, Україна,  
ORCID ID: 0000-0001-6112-3934,  
ORCID ID: 0000-0002-9478-4787,  
ORCID ID: 0000-0002-3795-2166,  
e-mail: mykyta.smirnov@gmail.com*

**Резюме.** Проблема неврологічних захворювань є вкрай важливою: вони належать до найбільш розповсюджених захворювань XXI століття, і більшість із них призводить до довготривалих стійких неврологічних дефіцитів. Вивчення регіональної епідеміології неврологічної патології може сприяти оптимізації управління установами охорони здоров'я з даного питання та раціональному розподілу наявних та потенційних ресурсів. Метою нашого дослідження було вивчення та аналіз епідеміології неврологічних захворювань серед дорослого населення Закарпатської області у 2017 році у розрізі адміністративно-територіальних одиниць. Для отримання інформації щодо кількості випадків захворювань і демографічної обстановки нами було проаналізовано звіти (форма №12) установ охорони здоров'я МОЗ України, що надавали медичну допомогу дорослому населенню Закарпатської області з неврологічною патологією в 2017 році, та статистичний бюлетень Головного управління статистики в Закарпатській області. На наступному етапі було підраховано загальну та первинну захворюваність на неврологічну патологію з визначенням питомої ваги останньої та наступним аналізом отриманих показників. Було визначено, що в Закарпатській області відмічається подібна до України тенденція розподілу питомої ваги окремих груп захворювань в структурі загальної захворюваності на неврологічну патологію. Значення показників на Закарпатті у 2017 році були значно меншими, ніж у країні загалом. Поширеність неврологічної патології загалом становила 4902,4 на 100 тис. нас. (на 58,8 % менше), цереброваскулярних захворювань – 2135,3 на 100 тис. нас. (на 70,5 % менше), захворювань нервової системи – 2767,1 на 100 тис. нас. (на 40,6 % менше). Також було відмічено значні коливання значень показників у розрізі районів.

**Ключові слова:** епідеміологія, неврологічні захворювання, захворюваність, доросле населення, поширеність.

**Вступ.** Патологія нервової системи належить до найбільш розповсюджених захворювань XXI століття. Збільшення кількості випадків неврологічної патології (НП) в Україні зумовлено такими факторами як старіння населення, метаболічний синдром, несприятливий стан навколишнього середовища, хронічний стрес, імунна недостатність тощо [1].

Відповідно до офіційних даних Центру медичної статистики МОЗ України, в країні у 2017 році було зареєстровано 4497718 пацієнтів з НП, що в 1,09 рази більше показника 2014 року (4130479 пацієнтів). Перше місце по кількості зареєстрованих випадків захворювань, як і раніше, посідають цереброваскулярні захворювання (ЦЗ) (2521601 пацієнт), хоча й кількість випадків дещо зменшилась порівняно з 2014 роком (2557591 пацієнт). Майже третина хворих даної групи – це населення працездатного віку [2, 3].

Поширеність НП в Україні у 2017 році становила 11905,1 на 100 тис. населення, з якої 7246,1 на 100 тис. нас. відносяться до ЦЗ, і 4659 на 100 тис. нас. – до розладів нервової системи [2, 3]. Ураження судин головного мозку (мозкові інсульти) заслуговують особливої уваги серед ЦЗ. У нашому попередньому дослідженні виявлено, що в Закарпатській області у

2017 році мозкові інсульти були на 21,7 % менш поширені, ніж в Україні (217,6 на 100 тис. нас. і 278,7 на 100 тис. нас. відповідно) [4].

Окрім ЦЗ, у структурі НП найбільш актуальними та соціально важливими є хвороби периферичної нервової системи, розсіяний склероз, хвороба Паркінсона й епілепсія [1].

**Обґрунтування дослідження.** Більшість захворювань, що входять в структуру НП, розвиваються в осіб працездатного віку та призводять до тривалій тимчасової непрацездатності або інвалідності, і, як наслідок, опосередковано впливають на соціально-економічний розвиток країни. Саме тому, разом із покращенням якості та доступності діагностики і лікування НП, важливими є удосконалення первинної і вторинної профілактики даних захворювань і створення сприятливих для життєдіяльності індивіда умов навколишнього середовища [5]. Оскільки збереження здоров'я є необхідною умовою успішного виконання першочергових вимог економічного та соціального розвитку країни, інформація про первинну та загальну захворюваність населення набуває особливого значення, зокрема на регіональному рівні [7].

**Метою дослідження** було вивчення й аналіз епідеміології НП серед дорослого населення Закарпатської області у 2017 році в розрізі адміністративно-територіальних одиниць.

**Матеріали і методи дослідження.** Для отримання інформації щодо кількості випадків захворювань і демографічної ситуації нами було проаналізовано звіти (форма №12) установ охорони здоров'я МОЗ України, що надавали медичну допомогу дорослому населенню Закарпатської області з неврологічною патологією в 2017 році, та статистичний бюлетень Головного управління статистики в Закарпатській області. На основі виокремлених даних було підраховано епідеміологічні показники, а саме поширеність захворювань (загальну захворюваність) і первинну захворюваність із визначенням питомої ваги останньої за допомогою методів біостатистичного аналізу, реалізованих в програмному забезпеченні Excel 2016 (Microsoft, Redmond, US).

НП було визначено як таку, що включала дві основні групи: ЦЗ (I60-I69) і хвороби нервової системи (G00-G99). У структурі останньої було виокремлено запальні захворювання центральної нервової системи (ЦНС) (G00, G03, G04, G06, G08, G09), хворобу Паркінсона (G20), розсіяний склероз (G35), епілепсію та епілептичний стан (G40, G41), минуці транзиторні церебральні ішемічні стани та пов'язані з ними синдроми (G45), захворювання периферичної нервової системи (ПНС) (G50-G52, G54, G56-G58, G60-G62, G64, G70), і неуточнені розлади вегетативної нервової системи (G90.9).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Поширеність НП у 2017 році серед дорослого населення Закарпатської області становила 4902,4 на 100 тис. нас., що на 58,5 % менше аналогічного показника в Україні загалом (табл. 1). Первинна захворюваність в області становила 1647,8 на 100 тис. нас., тобто 33,6 % від загальної. В абсолютних числах це 61697 та 20738 пацієнтів відповідно.

**Таблиця 1**  
**Поширеність неврологічної патології серед дорослого населення Закарпатської області та України у 2017 році (на 100 тис. нас.)**

Захворювання		Закарпатська область	Україна [3]
Неврологічна патологія		4902,4	11801,1
з неї	цереброваскулярні захворювання	2135,3	7246,1
	хвороби нервової системи	2767,1	4555
з них	запальні захворювання центральної нервової системи	184,4	146,3
	хвороба Паркінсона	56,8	69,6
	розсіяний склероз	37,6	60,2
	епілепсія та епілептичний стан	160,3	83
	минуці транзиторні церебральні ішемічні стани	94,7	104
	захворювання периферичної нервової системи	834,7	1380,9
	неуточнені розлади вегетативної нервової системи	730,9	1550,3

**Таблиця 2**  
**Епідеміологія хвороб нервової системи і цереброваскулярних захворювань серед дорослого населення Закарпатської області у 2017 році (на 100 тис. нас.)**

Район	Хвороби нервової системи		Цереброваскулярні захворювання	
	Поширеність	Захворюваність	Поширеність	Захворюваність
Берегівський	2416,2	949,5	2391,0	521,3
Великобerezнянський	4645,3	1652,8	1618,9	483,0
Виноградівський	2102,4	1352,6	1365,0	471,5
Воловецький	3797,5	562,0	1801,7	219,0
Іршавський	2849,6	1232,1	2037,8	426,3
Міжгірський	5907,9	2682,0	1723,8	736,4
Мукачівський	1154,8	327,2	3248,5	520,1
Перечинський	2576,8	1398,1	1084,6	285,3
Рахівський	1872,7	905,1	1394,8	456,3
Свалявський	1128,0	670,9	1085,9	621,6
Ужгородський	2279,9	1064,7	1751,2	461,4
Хустський	5109,9	1981,2	2353,2	894,0
м. Ужгород	2573,7	814,9	3778,1	637,7

Перше місце серед НП на Закарпатті у 2017 р., як і в Україні, посідали ЦЗ. Поширеність ЦЗ становила 2135,3 на 100 тис. нас., що відповідає 43,6 % усіх випадків НП в області. Первинна захворюваність на ЦЗ становила 523 на 100 тис. нас. (питома вага – 24,5 %). За даними офіційної статистики, середнє значення поширеності ЦЗ в Україні було в 3,4 рази більше, ніж у Закарпатській області [3].

На Закарпатті найвищі значення поширеності ЦЗ мали місце в м. Ужгород (3778,1 на 100 тис. нас.), Берегівському (2391 на 100 тис. нас.) і Мукачівському районах (3248,5 на 100 тис. нас.). Найменшою загальною захворюваністю була у Перечинському (1084,6 на 100 тис. нас.), Свалявському (1085,9 на 100 тис. нас.) та Виноградівському (1365 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності була найбільшою у Свалявському районі (57,2 %, 621,6 на 100 тис. нас.) і найменшою у Воловецькому (12,2 %, 219 на 100 тис. нас.).

Поширеність захворювань нервової системи загалом по Закарпаттю становила 2767,1 на 100 тис. нас. Первинна захворюваність дорівнювала 1124,8 на 100 тис. нас. з питомою вагою – 40,7 %. Найвищі значення поширеності відмічено у Міжгірському (5907,9 на 100 тис. нас.), Великоберезнянському (4645,3 на 100 тис. нас.) і Хустському (5109,9 на 100 тис. нас.) районах. Найменшу поширеність зареєстровано у Свалявському (1128 на 100 тис. нас.), Мукачівському (1154,8 на 100 тис. нас.) та Рахівському (1872,7 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності на патологію нервової системи була найбільшою у Виноградівському районі (64,3 %, 1352,6 на 100 тис. нас.), а найменшою – у Воловецькому (14,8 %, 1352,6 на 100 тис. нас.). В Україні у 2017 році поширеність захворювань нервової системи була більшою в 1,7 рази, ніж на Закарпатті [3].

В Україні за останні 10 років загальна захворюваність на патологію ПНС зросла в 1,5 рази [1]. В Закарпатській області у 2017 році поширеність захворювань ПНС відмічено на рівні 834,7 на 100 тис. нас. У свою чергу показник первинної захворюваності складав 478 на 100 тис. нас. (питома вага – 57,3 %). Найвищі значення поширеності мали місце в Міжгірському (1935,2 на 100 тис. нас.), Великоберезнянському (1641,5 на 100 тис. нас.) і Перечинському (1269,6 на 100 тис. нас.) районах. Найменшу поширеність відмічено у Воловецькому (95 на 100 тис. нас.), Свалявському (197,4 на 100 тис. нас.) та Мукачівському (258,2 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності була найбільшою у Свалявському районі (95,4 %, 188,3 на 100 тис. нас.) і найменшою у Воловецькому (13 %, 12,4 на 100 тис. нас.). У країні загалом поширеність захворювань ПНС була більше в 1,7 рази в порівнянні із Закарпаттям [3].

Неуточнені розлади вегетативної нервової системи є щонайпоширенішими розладами нервової системи в нашій країні [1], і Закарпаття – не виняток. Їх поширеність у 2017 році в даному регіоні становила 730,9 на 100 тис. нас. У свою чергу, вперше в житті дану групу розладів зареєстровано у 186,8 на

100 тис. нас. (питома вага – 25,6 %). Найвищі значення поширеності спостерігались у Воловецькому (2880,2 на 100 тис. нас.), Хустському (2331,2 на 100 тис. нас.) та Міжгірському (2253,1 на 100 тис. нас.) районах. Найменшу поширеність відмічено у Виноградівському районі (2,5 на 100 тис. нас.), м. Ужгород (3,51 на 100 тис. нас.) та Мукачівському районі (23 на 100 тис. нас.). Питома вага первинної захворюваності на неуточнені розлади вегетативної нервової системи була найбільшою у Свалявському районі (94,4 %, 367,5 на 100 тис. нас.), а в м. Ужгород та Виноградівському районі не було зареєстровано жодних нових випадків захворювань. В Україні у 2017 році поширеність даних захворювань була більшою в 2,1 рази, ніж на Закарпатті [3].

Останнім часом в Україні почастишали випадки запальних захворювань ЦНС [1]. Поширеність запальних захворювань ЦНС в 2017 році в Закарпатській області становила 184,4 на 100 тис. нас., а показник первинної захворюваності мав значення 33,9 на 100 тис. нас. (питома вага – 18,4 %). Найвищі значення поширеності відмічено у Великоберезнянському районі (720,8 на 100 тис. нас.), Воловецькому (479,3 на 100 тис. нас.) та м. Ужгород (343 на 100 тис. нас.). Найменша поширеність мала місце у Ужгородському (69,7 на 100 тис. нас.), Свалявському (87,8 на 100 тис. нас.) та Виноградівському (89,2 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності була найбільшою у Берегівському районі (58,6 %, 100 на 100 тис. нас.), а найменшою у Міжгірському (1,4 %, 4,2 на 100 тис. нас.). В Україні у 2017 році поширеність запальних захворювань ЦНС була меншою на 20,7 %, ніж на Закарпатті [3].

У період сьогодення спостерігається зростання питомої ваги епілепсії в загальній структурі захворювань нервової системи з 0,5 % до 0,8-1,2 % [2]. Дана тенденція робить вивчення епідеміології епілепсії вкрай актуальним. У Закарпатській області у 2017 році загальна захворюваність на епілепсію становила 160,3 на 100 тис. нас., а первинна – 8,4 на 100 тис. нас. (питома вага – 5,26 %). Найвищі значення поширеності мали місце в м. Ужгород (361,4 на 100 тис. нас.), Рахівському (162,9 на 100 тис. нас.) і Перечинському (153,6 на 100 тис. нас.) районах. Найменшу поширеність відмічено у Ужгородському (63,4 на 100 тис. нас.), Великоберезнянському (83 на 100 тис. нас.) і Свалявському (106 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності на епілепсію була найбільшою у Мукачівському районі (16,3 %, 32,8 на 100 тис. нас.), і лише в одному Воловецькому районі у 2017 році не було зареєстровано нових випадків захворювання. У країні загалом поширеність епілепсії була меншою на 48,2 % в порівнянні із Закарпаттям [3].

Поширеність, або в даному випадку первинна захворюваність, на минулі транзиторні церебральні ішемічні напади на Закарпатті у 2017 році становила 94,7 на 100 тис. нас. Показник первинної захворюваності був ідентичним у зв'язку із тим, що дана група розладів відноситься до гострих станів. Найвищі значення поширеності мали місце в Великобере-

знянському (226,1 на 100 тис. нас.), Хустському (260,4 на 100 тис. нас.) і Виноградівському (161 на 100 тис. нас.) районах. Найменшу поширеність відмічено в Мукачівському (13,4 на 100 тис. нас.), Перечинському (25,1 на 100 тис. нас.) та Міжгірському (25,1 на 100 тис. нас.) районах.

У Закарпатській області у 2017 році поширеність хвороби Паркінсона становила 56,8 на 100 тис. нас. Показник первинної захворюваності був значно меншим – 4,3 на 100 тис. нас. (питома вага – 7,6 %). Найвищі значення поширеності відмічались в м. Ужгород (157,9 на 100 тис. нас.), Великоберезнянському (154,7 на 100 тис. нас.) та Мукачівському (60,5 на 100 тис. нас.) районах. Найменші мали місце у Воловецькому (8,3 на 100 тис. нас.), Рахівському (28 на 100 тис. нас.) та Хустському (31,4 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності на хворобу Паркінсона була найбільшою у Хустському районі (17,5 %, 7,3 на 100 тис. нас.), а у Воловецькому та Рахівському районах нових випадків не зареєстровано.

Розсіяний склероз, виникаючи переважно у людей молодого віку, призводить до інвалідизації працездатного населення [2]. Його поширеність на Закарпатті у 2017 році становила 37,6 на 100 тис. нас. У свою чергу показник первинної захворюваності становив 2,4 на 100 тис. нас. (питома вага – 6,3 %). В Україні загалом поширеність розсіяного склерозу була 49,4 на 100 тис. нас. [3], тобто в 1,3 раза вищою, ніж на Закарпатті. Його поширеність була найбільшою в Мукачівському районі (76,5 на 100 тис. нас.), м. Ужгород (59,7 на 100 тис. нас.) і Перечинському районі (56,4 на 100 тис. нас.). Найменша поширеність мала місце у Воловецькому (24,8 на 100 тис. нас.), Виноградівському (33 на 100 тис. нас.) та Міжгірському (37,7 на 100 тис. нас.) районах. Питома вага первинної захворюваності була найбільшою в Ужгородському районі (13,8 %, 5,6 на 100 тис. нас.). У трьох районах, а саме Великоберезнянському, Берегівському та Рахівському, нових випадків розсіяного склерозу не зареєстровано. В Україні у 2017 році поширеність розсіяного склерозу була більшою в 1,6 раза, ніж на Закарпатті [3].

**Висновки.** У ході дослідження виявлено, що в Закарпатській області відмічається подібна до України тенденція поширеності неврологічних захворювань, але значення показника на Закарпатті у 2017 році на 58,5 % менше, ніж в країні загалом. Стосовно епідеміології окремих хвороб, то загальнообласні показники не відображають дійсний стан речей всередині області, так як в розрізі районів виявлено значні коливання значень показників як поширеності хвороб, так і первинної захворюваності, що може бути пов'язано з географічними та професійними особливостями даних місцевостей. Отримані дані можуть бути використані для оптимізації управління закладами охорони здоров'я на місцях.

#### References:

1. Khobzei MK, Zinchenko OM, Holubchikov MB, Mishchenko TS. Problema patolohii nervovoi systemy v Ukraini ta stan nevrolohichnoi sluzhby na mezhi

desiatyrichchia. Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer. 2010; 3(14):3-4 [in Ukrainian].

2. Mishchenko TS. Epidemiolohiia zakhvoriuvan nervovoi systemy v Ukraini. Ukraïnskyi visnyk psikhonevrolohii. 2015; 23(3(84)):151-152 [in Ukrainian].

3. Tsentri medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Pokaznyky zdorovia naseleñnia ta vykorystannia resursiv okhorony zdorovia v Ukraini za 2017 rik. Available from:

[http://medstat.gov.ua/im/upload/ZAG\\_DOV\\_2017.zip](http://medstat.gov.ua/im/upload/ZAG_DOV_2017.zip) [Accessed 5th November 2018, in Ukrainian].

4. Smirnov MM, Zhornyk VV. Zakhvoriuvanist na mozkovy insulyty v Zakarpatskii oblasti u 2017 rotsi. La science et la technologie à l'ère de la société de l'information: dcoll. de papiers scientifiques «ΛΟΓΟΣ» avec des matériaux de la conf. scientifique et pratique internationale, Bordeaux, 3 mars, 2019. Bordeaux: OP «Plateforme scientifique européenne»; 2019; 2:105-106 [in Ukrainian].

5. Kotvitska AA, Lobova IO. Otsinka epidemiolohichnoho stanu sudynno-mozkovykh zakhvoriuvan sered naseleñnia Ukrainy ta shliakhy ŷoho pokrashchennia. Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. 2013; 2(28):74-80 [in Ukrainian].

6. Tsentri medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Dovidnyk demohrafichnykh danykh po Ukraini za 2017 rik. Available from:

[http://medstat.gov.ua/im/upload/dem\\_dov17.zip](http://medstat.gov.ua/im/upload/dem_dov17.zip) [Accessed 4th November 2018, in Ukrainian].

7. Znamenska MA, Slabkyi HO. Analiz zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti khvorob sered naseleñnia Ukrainy. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 2015; 3(17):24-29 [in Ukrainian].

УДК 616.8-936.22(477.87)“2017”

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАКАРПАТСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017 ГОДУ

И.М. Рогач, Н.Н. Смирнов, В.В. Жорник

*Ужгородский национальный университет, кафедра социальной медицины и гигиены, г. Ужгород, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6112-3934, ORCID ID: 0000-0002-9478-4787, ORCID ID: 0000-0002-3795-2166, e-mail: mykyta.smirnov@gmail.com*

**Резюме.** Проблема неврологических заболеваний крайне важна: они принадлежат к наиболее распространенным заболеваниям XXI века, и большинство из них приводит к долговременным устойчивым неврологическим дефицитам. Изучение региональной эпидемиологии неврологической патологии может способствовать оптимизации управления учреждениями здравоохранения относительно данного вопроса и рациональному распределению имеющихся и потенциальных ресурсов. Целью нашего

исследования было изучение и анализ эпидемиологии неврологических заболеваний среди взрослого населения Закарпатской области в 2017 году в контексте административно-территориальных единиц. Для получения информации о количестве случаев заболеваний и демографической обстановки нами были проанализированы отчеты (форма №12) учреждений здравоохранения, которые оказывали медицинскую помощь взрослому населению с неврологической патологией в Закарпатской области в 2017 году, и статистический бюллетень Главного управления статистики в Закарпатской области. На следующем этапе нами была подсчитана общая и первичная заболеваемость неврологической патологией с определением удельного веса последней и последующим анализом полученных показателей. В Закарпатской области отмечается подобная Украине тенденция распределения удельного веса отдельных групп заболеваний в структуре общей заболеваемости неврологической патологией. Значения показателей на Закарпатье в 2017 году были значительно ниже, чем в стране в целом. Распространенность неврологической патологии в общем составила 4902,4 на 100 тыс. нас. (на 58,8 % меньше), цереброваскулярных заболеваний – 2135,3 на 100 тыс. нас. (на 70,5 % меньше), заболеваний нервной системы – 2767,1 на 100 тыс. нас. (на 40,6 % меньше). Также отмечено значительные колебания значений показателей между районами области.

**Ключевые слова:** эпидемиология, неврологические заболевания, заболеваемость, взрослое население, распространенность.

UDC 616.8-936.22(477.87)“2017”

#### EPIDEMIOLOGY OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN THE TRANSCARPATHIAN REGION IN 2017

I.M. Rogach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyyk

*Uzhhorod National University, Department of Social Medicine and Hygiene, Uzhhorod, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-6112-3934,  
ORCID ID: 0000-0002-9478-4787,  
ORCID ID: 0000-0002-3795-2166,  
e-mail: mykyta.smirnov@gmail.com*

**Abstract.** The issue of neurological disorders is extremely important. These diseases belong to the most common ones of the 21st century, and most of them lead to long-term persistent neurological deficits. According to the official data of the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, 4,497,718 patients with neurological disorders were registered in the country in 2017, which is 9% more than in 2014 (4,130,479 patients). The majority of them occur in a working age population and leads to prolonged temporary disability or even to permanent disability. Moreover, consequently,

these diseases indirectly affect the socio-economic development of a country.

Along with improvement in the quality and availability of diagnostics and treatment of neurological disorders, more important is to improve primary and secondary prophylaxis of these diseases and to create favorable environmental conditions for the life of an individual. Therefore, the study of regional epidemiology of neurological disorders may help to optimize management of health facilities regarding this issue and improve rational distribution of the available and potential resources.

The purpose of this research was to study and analyze the epidemiology of neurological disorders among adult population of the Transcarpathian region in 2017 in the context of its districts (administrative territorial units). To obtain the information about the number of cases of the diseases and the demographic situation in the investigated region we analyzed the reports (form No. 12) of health facilities, that provided medical care to adults with neurological disorders in the Transcarpathian region in 2017, and the statistical bulletin of the Main Department of Statistics in the Transcarpathian region. In our study, neurological disorders were defined as ones, which included the cerebrovascular diseases (I60-I69) and the diseases of the nervous system (G00-G99).

The prevalence and the cumulative incidence of neurological disorders were calculated with determination of share of the latter in the former. Then the subsequent analysis of the obtained indices was performed. The prevalence of neurological disorders was 4,902.4 per 100,000 (58.8% less than federal index). The cerebrovascular diseases part was 2,135.3 per 100,000 (70.5% less) and the part of diseases of the nervous system was 2,767.1 per 100,000 (40.6% less). In turn, the cumulative incidence of neurological disorders was 1,647.8 per 100,000 with the distribution of 523 per 100,000 for the cerebrovascular diseases and 1,124.8 per 100,000 for the diseases of the nervous system. Apropos of the subgroups of diseases of the nervous system, the prevalence of diseases of the peripheral nervous system was 834.7 per 100,000, of unspecified disorders of autonomous nervous system – 730.9 per 100,000; of inflammatory diseases of the central nervous system – 184.4 per 100,000, of epilepsy – 160.3 per 100,000, of transient cerebral ischemic attacks – 94.7 per 100,000, of Parkinson's disease – 56.8 per 100,000, of multiple sclerosis – 37.6 per 100,000.

It was defined that the tendencies of share distribution of the particular disease groups in the structure of the prevalence of neurological disorders in the Transcarpathian region in 2017 were similar to Ukraine, but the regional index values were lower than the federal ones. In addition, considerable fluctuations of the index values were observed among the administrative territorial units that may be due to their geographical and professional features.

**Keywords:** epidemiology, neurological disorders, cumulative incidence

Стаття надійшла в редакцію 25.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.98.  
УДК 616-002-008.953-092

## СКЛАД ЛЕЙКОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ: ІМУННІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІМФОЦИТІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ, ЯКІ ХВОРИ НА ІНСУЛІНОЗАЛЕЖНИЙ (НЕЗАЛЕЖНИЙ) ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ДРУГОГО ТИПУ

Р.О. Сабадишин, О.П. Мялюк, О.В. Штрімайтіс, О.В. Садовник

*Комунальний заклад вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, кафедра хіміко-фармацевтичних дисциплін, м. Рівне, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-9754-8667,  
ORCID ID: 0000-0002-5090-6607,  
ORCID ID: 0000-0002-1305-2251,  
ORCID ID: 0000-0001-7391-2316,  
e-mail: oksankamp@ukr.net*

**Резюме.** На нашій планеті кожен двадцять першу секунду з'являється новий пацієнт, що страждає на цукровий діабет. Основну частину цих пацієнтів складають хворі на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Число осіб з цим діагнозом, які потребують лікування інсуліном, неухильно зростає і вже давно перевищило кількість хворих на ЦД типу 1. У теперішній час близько 30% всіх хворих ЦД типу 2 отримують інсулін. Тривалість періоду від дебюту захворювання до початку інсулінотерапії сильно варіює і залежить від ряду факторів. Наприклад, зниження функціональних можливостей і розвиток відносної інсулінопенії або ж потреба в інсуліні може бути спровокована інсулінорезистентністю, внаслідок приєднання інтеркурентних захворювань, вагітності, ожиріння і т. д.

Для дослідження було обстежено 30 жінок з ЦД 2-го типу у віці від 30 до 50 років, які були розділені на дві групи: перша – з нормальною масою тіла і друга – з ожирінням. Хворих жінок з ожирінням розділили на дві групи, які є інсулінозалежними (незалежними). Контрольна група складала 30 здорових жінок такого ж віку, які були також розділені на дві групи: з нормальним ІМТ (< 25 кг / м<sup>2</sup>) і з ІМТ > 29,9 кг / м<sup>2</sup>. Встановлено, що при ожирінні у всіх групах спостерігається статистично достовірний лейкоцитоз за рахунок моноцитозу і нейтрофіліозу. Згідно з нашими даними інсулінозалежні жінки мали більш високу імунну реакцію організму за рахунок підвищення лімфоцитів. При використанні інсуліну в лікуванні ЦД 2-го типу знизилась кількість нейтрофілів і моноцитів, що говорить про зменшення запальної реакції організму в інсулінозалежних пацієнтів. За результатами дослідження, ефективність використання інсуліну обумовлює більш високу протизапальну дію, ніж вживання пероральних цукрознижувальних засобів.

**Ключові слова:** лейкоцити, цукровий діабет другого типу, ожиріння.

**Вступ.** За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), в цей час на цукровий діабет хворіють понад 246 млн. осіб. Було встановлено, що кожен 21-у секунду на нашій планеті з'являється новий пацієнт, що страждає на це захворювання. Основну частину цих пацієнтів складають хворі на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Число осіб з цим діагнозом, які потребують лікування інсуліном, неухильно зростає і вже давно перевищило кількість хворих на ЦД типу 1. У теперішній час близько 30% всіх хворих ЦД типу 2 отримують інсулін. У 1999 році ВООЗ виключила з нової класифікації цукрового діабету терміни інсулінозалежний і інсулінонезалежний цукровий діабет, залишивши тільки ЦД типу 1 і 2, це підкреслило той факт, що необхідність в інсулінотерапії не є виключною характеристикою ЦД типу 1, але може визначатися цілим рядом причин і при ЦД типу 2. Тривалість періоду від дебюту захворювання до початку інсулінотерапії сильно варіює і залежить від ряду факторів. Найбільш значимий серед них – зниження функціональних можливостей і розвиток відносної інсулінопенії. В інших випадках потреба в інсуліні може бути спровокована інсулінорезистентністю, внаслідок

приєднання інтеркурентних захворювань, вагітності, ожиріння і т. д. [1].

**Обґрунтування дослідження.** Особлива увага вчених, які займаються вивченням ЦД 2-го типу, прикута до наявності у людини надлишкової маси тіла або ожиріння, адже нині воно також розглядається як один з видів запалення. Нещодавно патологами при дослідженні підшлункової залози людини було виявлено, що у хворих на ЦД 2-го типу спостерігається виражене запалення переважно в панкреатичних острівцях Лангерганса [2].

Інформація про роль імунної системи в патогенезі ЦД 2-го типу, який супроводжується надлишковою масою тіла або ожирінням, незначна і неоднозначна. Існує думка, що зміни деяких показників природного і адаптивного імунітету у хворих на ЦД 2-го типу з надмірною масою тіла обумовлені не настільки самим захворюванням на цукровий діабет, скільки поєднанням ожирінням, так як в цей час встановлено, що жирова тканина (ЖТ) є потужним секреторним органом, який продукує адипокіни (лептин, адипонектин і ін.), які відіграють ключову роль в різних імунних реакціях. Разом з тим відомо, що рі-

вень головних адипокінів, що регулюють ЖТ, в периферичній крові (ПК) людини визначають з урахуванням статевого диморфізму, тобто більш висока їх концентрація у жінок, ніж у чоловіків. У той же час наявні дослідження, присвячені з'ясуванню ролі ожиріння при ЦД 2-го типу, поодинокі, суперечливі і виконані переважно на обох статях [3].

**Метою нашої роботи** було з'ясувати зміни ряду показників імунітету (лейкоцитарний склад та імунні властивості лімфоцитів крові) при інсулінозалежному (незалежному) ЦД 2-го типу у жінок з ожирінням, зважаючи на значні статеві відмінності в секретії ряду адипокінів, що беруть участь в контролі функції імунної системи.

**Матеріали та методи дослідження.** Для дослідження обстежено 30 жінок ендокринологічного відділення КЗ «Рівненський обласний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення Рівненської обласної ради» з ЦД 2-го типу у віці від 30 до 50 років, які були розділені на дві групи: перша – з нормальною масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) < 25 кг / м<sup>2</sup>) і друга – з ожирінням (ІМТ > 30 кг / м<sup>2</sup>). Крім того, хворих жінок, які мають ожиріння, було розділено на дві підгрупи, які є інсулінонезалежними і тих, які приймають інсулінотерапію. Контрольна група складала 30 відносно здорових жінок такого ж віку, які були також розділені на дві групи: з нормальним ІМТ (< 25 кг / м<sup>2</sup>) і з ожирінням – з ІМТ > 29,9 кг / м<sup>2</sup>. При антропометричному дослідженні у пацієнток визначали ріст і масу тіла з подальшим обчисленням ІМТ шляхом ділення маси тіла в кг на квадрат росту в метрах. При ІМТ нижче 18,5 кг / м<sup>2</sup> вважали, що у пацієнтки недостатність ЖТ, при ІМТ між 18,5 і 24,9 кг / м<sup>2</sup> – нормальна вага, від 25,9 до 29,9 кг / м<sup>2</sup> – надлишкова вага, при 30,0-35,0 кг / м<sup>2</sup> – ознака ожиріння, а ще при більш високих показниках (> 35,0 кг / м<sup>2</sup>) – патологічне ожиріння. Зазначимо, що в анамнезі досліджуваних пацієнтів було виключено хронічні інфекції, атеросклероз, ХНН і ін., що сприяють лейкоцитозу. Загальну кількість лейкоцитів в ПК підраховували за допомогою гематологічного аналізатора у КЗ «Пологовий будинок Рівненської міської ради». Лейкоцитарну формулу вивчали в мазках ПК на 200 клітин, забарвлених за Романовським-Гімзе. Вміст лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлуориметра BD FACSVersе фірми Becton Dickenson (США) у Рівненському обласному центрі громадського здоров'я. Мононуклеари виділяли з гепаринізованої ПК методом диференціального центрифугування в градієнті щільності фікол-уротраста з подальшим їх інкубуванням в пластикових чашках в CO<sub>2</sub>-інкубаторі протягом 1 год для усунення моноцитів. Поверхневі антигени лімфоцитів проти мембранних антигенів: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ – відмічали моноклональними антитілами, промаркованими флуо-

ресцеїн-ізотіоціанатом або фікоеритрином фірм Becton Dickenson (США), Dako Cytomation (Данія).

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою пакета статистичних програм Excel 2002 та Statistika for Windows (Statsoft Ins, США). Рівень вірогідності визначали за критерієм Стьюдента [4].

**Результати дослідження.** Нами встановлено, що при надмірній масі тіла, як у практично здорових жінок, так і у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, спостерігається статистично достовірна зміна загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу і деяких видів лімфоцитів ПК. Так, при порівнянні середніх даних, отриманих при гематологічному обстеженні жінок з нормальним ІМТ і з ожирінням, хворих на ЦД 2-го типу, було виявлено, що підвищення загальної кількості лейкоцитів в ПК пацієнтів з високим ІМТ більш значна, ніж у хворих з нормальним ІМТ, тобто 29,7% проти 8% (p<0,05). Крім того, у хворих жінок з ожирінням, які перебувають на інсулінозалежній терапії, загальна кількість лейкоцитів значно підвищена за рахунок лімфоцитів і є на 10% (p<0,05) вищою щодо жінок з ЦД 2-го типу з ожирінням, але інсулінонезалежних. Найвищий лейкоцитоз спостерігався саме у інсулінозалежних пацієнток з ожирінням, тобто в середньому досягав 8,35×10<sup>9</sup>/л (Рис.1., таб.1.).

У ході дослідження була виявлена у групі здорових і хворих жінок з нормальною масою тіла (ІМТ<25кг/м<sup>2</sup>) абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів в ПК у пацієнтів з ЦД 2-го типу, по відношенню до таких у здорових жінок спостерігалось збільшення в середньому на 29,8%, а у жінок з ожирінням таке співвідношення становило 50,2% (p<0,05). Абсолютна кількість моноцитів в ПК у двох групах обстежуваних була ще більш високою, відповідно в середньому на 56,5% (p<0,05) у худих і на 73,9% у жінок з ожирінням (p<0,05). Особливо значні зміни спостерігалися з боку кількості моноцитів – у вигляді моноцитозу.

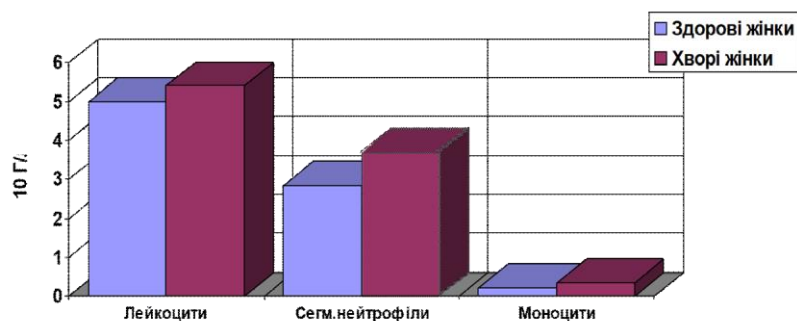
Важливим виявилось визначення сегментоядерних нейтрофілів у хворих жінок з ожирінням при фармакотерапії інсуліном, яке показало зниження їх кількості на 12,7% (p<0,05) у інсулінозалежних жінок порівняно з інсулінонезалежними хворими пацієнтами, визначення моноцитів теж показало зниження їх кількості на 6,2% порівняно з наявністю моноцитів у ПК інсулінонезалежних пацієнтів. Цікавим виявилось статистично достовірне зростання лімфоцитів у хворих жінок з ожирінням на інсуліновій терапії на 11,3% (p<0,05) порівняно з інсулінонезалежними пацієнтами, це пояснює позитивний вплив інсулінотерапії на імунні властивості організму і зниження запалення для хворих жінок на ЦД 2-го типу (Рис.2).

Таблиця 1.

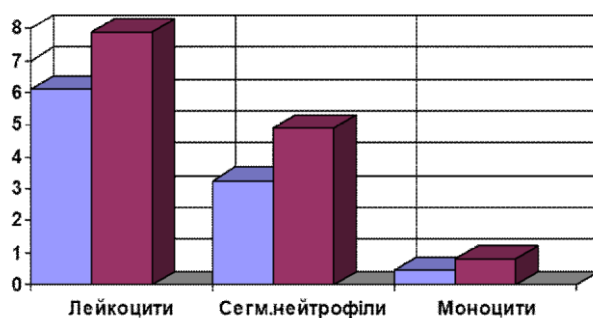
Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад і лімфоцити ПК здорових жінок з ІМТ < 25 кг / м<sup>2</sup> і з ожирінням, хворих на ЦД 2-го типу з ІМТ < 25 кг / м<sup>2</sup>, і жінок з ожирінням (ІМТ > 29,9 кг / м<sup>2</sup>), і хворих жінок на ЦД 2-го типу з ожирінням на інсулінозалежній і інсулінонезалежній фармакотерапії

Клітини	Здорові жінки з нормальною масою тіла, абсолютна кількість	Хворі жінки з нормальною масою тіла, абсолютна кількість	Здорові жінки з ожирінням, абсолютна кількість	Хворі жінки з ожирінням, абсолютна кількість	Хворі жінки з ожирінням, інсулінонезалежні, абсолютна кількість	Хворі жінки з ожирінням, інсулінозалежні, абсолютна кількість
Лейкоцити	5,00 ± 0,22	5,40 ± 0,22*	6,10 ± 0,22	7,91 ± 0,25*	7,60 ± 0,22	8,35 ± 0,26*
Сегментоядерні нейтрофіли	2,85 ± 0,21	3,70 ± 0,23*	3,25 ± 0,23	4,88 ± 0,23*	4,58 ± 0,22	4,00 ± 0,23*
Паличкоядерні нейтрофіли	0,12 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,14 ± 0,01	0,22 ± 0,03*	0,22 ± 0,03	0,19 ± 0,03*
Базофільні нейтрофіли	0,01 ± 0,001	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,001	0,04 ± 0,01	0,04 ± 0,02	0,04 ± 0,02
Еозинофільні нейтрофіли	0,13 ± 0,02	0,05 ± 0,02*	0,14 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,02
Моноцити	0,23 ± 0,02	0,36 ± 0,04*	0,46 ± 0,05	0,80 ± 0,06*	0,87 ± 0,05	0,819 ± 0,05*
Лімфоцити	1,70 ± 0,16	1,68 ± 0,14	1,69 ± 0,13	2,12 ± 0,20	2,12 ± 0,21	2,36 ± 0,21*
CD3+-лімфоцити	0,82 ± 0,1	0,87 ± 0,07	0,90 ± 0,12	1,20 ± 0,12*	1,19 ± 0,12	1,39 ± 0,12*
CD4+-лімфоцити	0,49 ± 0,06	0,56 ± 0,05	0,63 ± 0,05	0,92 ± 0,08*	0,90 ± 0,09	1,09 ± 0,09*
CD8+-лімфоцити	0,34 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,37 ± 0,05	0,52 ± 0,05*	0,50 ± 0,05	0,65 ± 0,05*
CD20+-лімфоцити	0,13 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,22 ± 0,03	0,22 ± 0,03	0,27 ± 0,03
CD56+-лімфоцити	0,13 ± 0,01	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,23 ± 0,03*	0,20 ± 0,03	0,30 ± 0,03*

Примітка: \* – p < 0,05 – відношення худих здорових жінок до худих хворих на ЦД 2-го типу, повних здорових жінок до хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням і хворих жінок з ожирінням на інсулінонезалежній терапії до хворих жінок з ожирінням інсулінозалежних.



А



Б

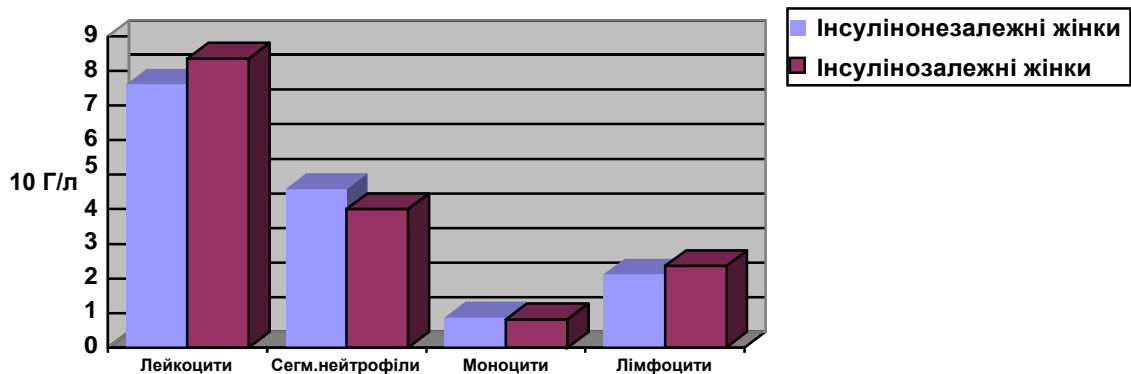
Рисунок 1. Загальна кількість лейкоцитів, абсолютне число нейтрофілів і моноцитів в ПК:

А) у здорових осіб нормальної маси тіла і у хворих на ЦД 2-го типу жінок без ожиріння;

Б) у здорових осіб з надлишковою вагою і хворих на ЦД2-го типу жінок з ожирінням.

При цитологічному дослідженні моноцитів у мазках ПК ці клітини у таких хворих виглядали збільшеними у розмірі та вміщали більшу кількість вакуолей, що свідчить про акумуляцію в цих клітинах ліпопротеїнів. Як наслідок, переважання клітин з кінцевим перетворенням їх в пінисті клітини і загибель, що збігається з дослідженнями моноцитів іншими вченими. Відомо, що нейтрофіли, з одного боку, завдяки фагоцитозу є головними захисниками організму від патогенів, а з іншого боку, при зміні імунологічної толерантності можуть брати участь в деструкції і дисфункції бета-клітин шляхом апоптозу [5]. Моноцити у великій кількості мігрують і заселя-

ють ЖТ при ожирінні, є головними клітинами, секретуючими цілий спектр прозапальних і антизапальних цитокінів та хемокінів з адипоцитами, в тому числі інтерлейкін-1 $\beta$ , -6 і фактор некрозу пухлини  $\alpha$  в ЖТ, утворюючи функціональні комплекси, і, таким чином, відіграють кардинальну роль в патогенезі як ЦД 2-го типу, так і між собою [6]. Цікаво відзначити, що недавно було виявлено значне збільшення числа інфільтруючих моноцитів в острівцях Лангерганса хворих на ЦД 2-го типу в порівнянні зі здоровими особами [7]. Проведені нами дослідження також підтверджують, що клітини природного імунітету грають важливу роль в патогенезі ЦД 2-го типу і ожирінні.

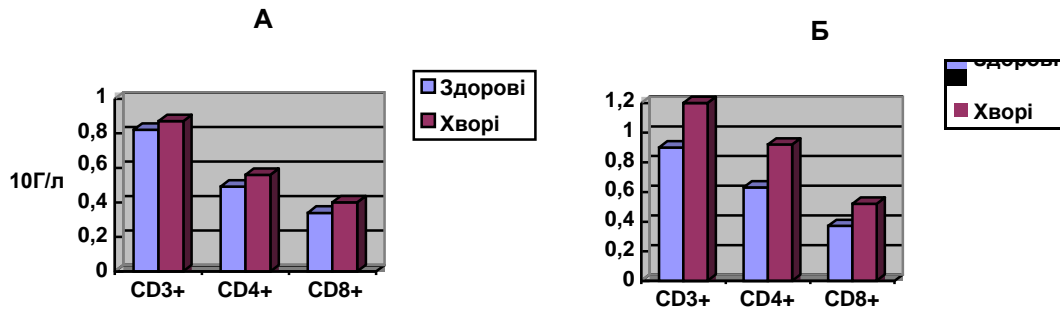


**Рисунок 2.** Загальна кількість лейкоцитів, абсолютне число нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів в ПК у хворих інсулінозалежних жінок з ожирінням і у хворих на ЦД 2-го типу інсулінонезалежних пацієнтів

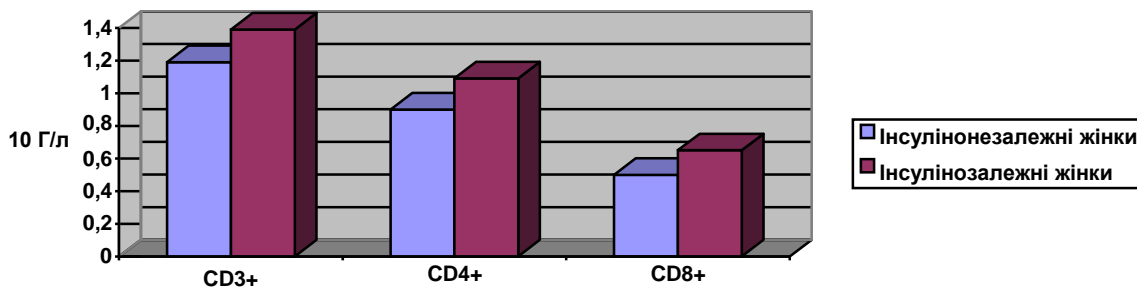
Згідно з отриманими нами даними, підвищення числа лейкоцитів у хворих з ЦД 2-го типу багато в чому обумовлено наявністю ожиріння, особливо вираженого у жінок. Разом з тим, воно служить підтвердженням існуючої гіпотези, що ЦД 2-го типу є запальним захворюванням, так як нейтрофіліоз і моноцитоз є маркерами хронічного запалення низької інтенсивності. У більшості жінок з вперше виявленим ЦД 2-го типу і нормальними показниками величини маси тіла (ІМТ <25 кг / м<sup>2</sup>) є тільки незначне і статистично недостовірне підвищення абсолютної кількості CD4 + і CD8 + Т-клітин, що підтверджується публікаціями інших авторів, проведених досліджень на загальній популяції без урахування статі хворих [5]. У той же час, у жінок, які хворіють на ЦД 2-го типу, з обтяженим ожирінням були виявлені більш виражені статистично достовірні зміни абсолютної кількості різних субпопуляцій Т-лімфоцитів в ПК порівняно з такими у групі здорових жінок з ожирінням, тобто більш висока абсолютна кількість CD3 + Т-клітин (в середньому на 33,3%,  $p < 0,05$ ), CD4 + Т-клітин (в середньому на 46%,  $p < 0,05$ ) і CD8 + Т-клітин (в середньому на 40,5%,  $p < 0,05$ ) (Рис.3). Зазначимо, що статистично достовірним було зростання CD3 + (на 16,8%), CD4 + (на 21%), CD8 + Т-клітин (на 30%) у інсулінозалежних жінок з ожирінням відносно інсу-

лінонезалежних пацієнтів. Нами було відмічено незначне зростання CD20+лімфоцитів у всіх дослідних групах, проте воно виявилось статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ). У більшості хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням відзначалося статистично достовірне підвищення абсолютної кількості природних клітинкілерів (CD56 + клітини) в ПК, що підтверджується і іншими авторами, які виявили підвищення їх цитотоксичної функції [8]. (Рис.4).

**Обговорення результатів.** Кількість наявних публікацій інших авторів, що стосуються питання вмісту лейкоцитів ПК у хворих на ЦД 2-го типу, невелика і неоднозначна, особливо з урахуванням статі хворих і ступеня ожиріння. Відомо, що американські вчені протягом двадцяти років проводили дослідження, що включало 8352 пацієнтів, з яких у 878 чоловік був діагностований ЦД 2-го типу. У групі учасників, у яких розвинувся ЦД 2-го типу, відмічався достовірний ( $p < 0,001$ ) лейкоцитоз, в порівнянні з групою осіб, у яких це захворювання не розвинулося. На думку авторів програми, отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що запалення є одним з важливих факторів етіології та патогенезу ЦД 2-го типу [9].



**Рисунок 3. Абсолютна кількість CD3 + -, CD4 + - і CD8 + Т-лімфоцитів в ПК:** А) у здорових худих жінок і худих жінок, хворих на ЦД 2-го типу; Б) у повних здорових жінок і жінок, хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням



**Рисунок 4. Абсолютна кількість CD3 + -, CD4 + - і CD8 + Т-лімфоцитів в ПК у хворих інсулінонезалежних жінок з ожирінням і у хворих на ЦД 2-го типу інсулінозалежних пацієнтів**

Також було виявлено, що у хворих жінок на ЦД 2-го типу лейкоцитоз був більш вираженим ніж, у чоловіків з ЦД 2-го типу. Наведені вище дані підтверджують наші результати. Дослідження показують, що лейкоцитоз у хворих жінок з ЦД 2-го типу, як у худих, так і у повних, обумовлений головним чином збільшенням абсолютних чисел нейтрофілів і моноцитів. Отже, отримані дані підтверджують, що ожиріння відіграє особливу роль в патогенезі і природному перебігу ЦД 2-го типу, що опосередковується різними цитокинами, які секретуються моноцитами ЖТ. Особливість лейкоцитарного складу ПК у жінок, хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням пояснюється, тим, що у жінок, порівняно з чоловіками, відзначається більш висока продукція прозапальних цитокинів і, перш за все, адипокінів – лептину та адипонектину [9]. Тому можна вважати, що досліджувана зміна лейкоцитарного складу ПК у хворих на ЦД 2-го типу є наслідком синергізму самого захворювання і ожиріння. Важливим виявилось дослідження фармакотерапії жінок, хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням. Згідно з нашими даними інсулінозалежні жінки мають більш високу імунну реакцію організму за рахунок підвищення лімфоцитів. Цікаво, що при використанні інсуліну в лікуванні ЦД 2-го типу знизилась кількість нейтрофілів і моноцитів, що говорить про зменшення запальної реакції організму в інсулінозалежних пацієнтів. Це надзвичайно важливе питання вимагає подальшого вивчення.

**Висновки.** У жінок, хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням, є більш виражені порушення лейкоци-

тарного складу ПК і специфічного клітинного імунітету порівняно з жінками, хворими на ЦД 2-го типу без ожиріння, що пояснює наявність у них більш вираженого хронічного запалення і причину більш тяжкого перебігу ЦД 2-го типу при ожирінні. Проте використання інсулінотерапії знижує запальний характер поєднаних захворювань (ЦД 2-го типу і ожиріння). Отримані дані дають підставу припускати, що ефективність використання інсуліну обумовлює більш високу протизапальну дію, ніж вживання пероральних цукрознижувальних засобів.

#### References:

1. Felicia WP, Jeffrey R, Millman MG. et al. Generation of functional human pancreatic  $\beta$  cells in vitro. *Cell*. 2014; 159(2):428-439.
2. Marchetti P. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016; 59(4):668-672.
3. Zak KP, Tronko MD, Popova VV, Butenko AK. *Saharniy diabet. Immunitet. Tsitokinyi*. K.: Kniga-plyus, 2015. P.488.
4. Rebrov O. *Statistical analysis of medical results. Application of package program STATISTICA*. M.: Medyasfera, 2002. P.312.
5. Zak KP. Rol neytrofilnyih leykotsitov v patogeneze sahnogo diabeta 1-go tipa u cheloveka (analiticheskiy obzor s vklucheniem sobstvennyih daniy). *MIzhnarodniy endokrinologIchniy zhurnal*. 2016; 2(74):130-139.
6. Richard C, Wadowski M, Goruk S. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dis-

function compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diab. Res. Care.* 2017; 5:1-9.

7. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016; 59(4):679-682.

8. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol. Med.* 2013; 19(8):487-500.

9. Cameron JL, Jain R, Rais M. et al. Perpetuating effects of androgen deficiency on insulin-resistance. *Int. J. Obes.* 2016; 40(12):1856-1863.

УДК 616-002-008.953-092

**СОСТАВ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ: ИММУННЫЕ СВОЙСТВА ЛИМФОЦИТОВ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ, БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ (НЕЗАВИСИМЫМ) САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА**

Р.О. Сабадышин, А.П. Мялюк, А.В. Штримайтис, А.В. Садовник

*Коммунальное учреждение высшего образования «Ровенская медицинская академия» Ровенского областного совета, кафедра химико-фармацевтических дисциплин, г. Ровно, Украина,*

*ORCID ID: 0000-0002-9754-8667,*

*ORCID ID: 0000-0002-5090-6607,*

*ORCID ID: 0000-0002-1305-2251,*

*ORCID ID: 0000-0001-7391-2316,*

*e-mail: oksankamp@ukr.net*

**Резюме.** На нашей планете каждую двадцать первую секунду появляется новый пациент, страдающий сахарным диабетом. Основную часть этих пациентов составляют больные сахарным диабетом 2 типа. Число лиц с данным диагнозом, которые нуждаются в лечении инсулином, неуклонно растет, и уже давно превысило количество больных сахарным диабетом типа 1. В настоящее время около 30% всех больных сахарным диабетом 2 типа получают инсулин. Продолжительность периода от дебюта заболевания до начала инсулинотерапии сильно варьирует и зависит от ряда факторов. Например, снижение функциональных возможностей и развитие относительной инсулинопении или потребность в инсулине может быть спровоцирована инсулинорезистентностью, в результате присоединения интеркуррентных заболеваний, беременности, ожирения и т. д.

Обследовано 30 женщин с СД 2-го типа в возрасте от 30 до 50 лет, которые были разделены на две группы: первая – с нормальной массой тела и вторая – с ожирением. Больных женщин с ожирением разделили на две группы, которые являются инсулинозависимыми (независимыми). Контрольная группа составляла 30 здоровых женщин такого же возраста, которые были также разделены на две группы: с нормальным ИМТ (<25 кг / м<sup>2</sup>) и с ИМТ > 29,9 кг/м<sup>2</sup>. Установлено, что при ожирении во всех группах

наблюдается статистически достоверный лейкоцитоз за счет моноцитоза и нейтрофилиза. Согласно нашим исследованиям, инсулинозависимые женщины имели более высокую иммунную реакцию организма за счет повышения лимфоцитов. При использовании инсулина в лечении СД 2-го типа снизилось количество нейтрофилов и моноцитов, что говорит об уменьшении воспалительной реакции организма в инсулинозависимых пациентах. По результатам исследования эффективность использования инсулина обуславливает более высокое противовоспалительное действие, чем употребление пероральных сахароснижающих средств.

**Ключевые слова:** лейкоциты, сахарный диабет второго типа, ожирение.

UDC 616-002-008.953-092

**COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES: IMMUNE SYSTEM OF LYMPHOCYTES IN WOMEN WITH OBESITY, DIABETES MELLITUS TYPE 2 PROVIDED WITH INSULIN-DEPENDENT AND NON-INSULIN-DEPENDENT THERAPY**

R.O. Sabadyshyn, O.P. Myalyuk. O.V. Shtrimaitis, O.V. Sadovnik

*Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» Rivne Regional Council, Rivne, Ukraine,*

*ORCID ID: 0000-0002-9754-8667,*

*ORCID ID: 0000-0002-5090-6607,*

*ORCID ID: 0000-0002-1305-2251,*

*ORCID ID: 0000-0001-7391-2316,*

*e-mail: oksankamp@ukr.net*

**Abstract.** Meager and ambivalent results about the role of the immune system in the pathogenesis of diabetes mellitus type II with obesity. There is a view that performances of some indicators of natural and adaptive immunity in patients with diabetes mellitus type II with obesity are due not only to diabetes, but also to the combination of obesity. It has now been discovered that adipose tissue is a powerful secretory organ that produces adipokines (leptin, adiponectin, etc.) They play a key role in various immune responses. However, it is known that the level of major adipokines regulating adipose tissue in peripheral blood of a person is determined taking into account sexual dimorphism, higher concentration among women than among men. Therefore, objective in the work was to know how change white blood cell count and immune properties of blood lymphocytes in insulin-dependent and non-insulin-dependent obese women with diabetes mellitus type II.

Materials and methods of research. The 30 women with diabetes mellitus type II aged between 30 and 50 years were examined, which were divided into two groups: the first – with normal body weight (body mass index (BMI) < 25 kg / m<sup>2</sup>) and with obesity (BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>). In addition, obese women have been di-

vided into two subgroups of patients who are insulin-dependent and non-insulin-dependent. Consequently, the control group consisted of 30 relatively healthy women, same age, who were also divided into two groups: with normal BMI (<25 kg / m<sup>2</sup>) and with BMI > 29.9 kg / m<sup>2</sup>. Obesity was diagnosed by determining BMI. Total number of leukocytes was counted using hematological analyzer in the peripheral blood. Leucogram was studied in smears of peripheral blood for 200 cells (Romanowsky-Giemsa stain). The lymphocyte content was determined by laser flow cytometry system. Mononuclear cells were isolated from heparinized blood by differential centrifugation.

Results of the research and their discussion. We have found statistically significant leukocytosis in all groups through monocytosis and neutrophilosis in obese women. According to our data, insulin-dependent women had a higher immune response by increasing lymphocytes. By using insulin, the number of neutrophils and

monocytes decreased, said that there had been a decrease in the inflammatory response of the body to insulin-dependent patients.

**Conclusions.** There are more severe violations of the leukocyte composition peripheral blood and lymphocytic immunity in women with diabetes mellitus type II and obesity compared with women without obesity. That explains the presence of more pronounced chronic inflammation and the reason for the more severe course of diabetes mellitus type II and obesity. However, the use of insulin therapy reduces the inflammatory of combined diseases (diabetes mellitus type II and obesity). Data suggest, however, that the effectiveness of using insulin causes a higher anti-inflammatory effect than the use of oral hypoglycemic drugs.

**Keywords:** leukocytes, diabetes mellitus type II, obesity.

Стаття надійшла в редакцію 26.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.105.

УДК 616.314 – 085 +616.314.18– 002.4+ 616.12 – 005.4

**РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ІМУНОТРОПНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ**

Н.О. Стасюк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра терапевтичної стоматології,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0003-0098-9421,  
e-mail: stasukn80@gmail.com*

**Резюме.** Проведений аналіз літературних джерел вказує на те, що проблема взаємозв'язку «пародонтит-ІХС» розглядається неповно та часто односторонньо.

Обстеження хворих на стабільну ІХС із використанням коронароангіографії показало тісний зв'язок із високими середніми значеннями індексів ураження пародонта (ясенна рецесія, кровоточивість при зондуванні, величина кишень), що дозволило авторам зробити висновок про тісний зв'язок обох недуг.

Досить часто є проблематичним досягнення довготривалої, якісної ремісії захворювання: повного усунення клінічних ознак запалення в пародонті та тривалої стабілізації кісткової резорбції. Тому традиційний підхід до загального лікування ГП вимагає оптимізації. З огляду на вищесказане, метою нашої роботи було підвищити ефективність лікування ГП у хворих на ІХС шляхом застосування комплексної імунотропної терапії.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані цілі: вивчити вплив запропонованої імунотропної терапії ГП у хворих з ІХС на показники пародонтального статусу. Із метою виконання цілей було проведено методи обстеження: визначення індексів запалення в пародонті РМА, кровоточивості РВІ, гігієни ІГ, глибини пародонтальних кишень (ПК), пародонтальний за Рамфьордом РDІ.

Запропонована схема лікування включала традиційний підхід та додатково прийом всередину препарату «Імуно-тон», а також інстиляції в пародонтальні кишень екстемпорального гелю на основі фітоконцентрату «Джерело» та «Ентеросгелю».

Отримані результати вказують на те, що застосування запропонованої методики лікування виявляє достовірно вірогідно більш значущий вплив на перебіг ГП та покращення стану тканин пародонта, у порівнянні із традиційним підходом.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, ішемічна хвороба серця, пародонтальний статус, імунотропна терапія.

**Вступ.** Генералізований пародонтит, як поліетіологічне захворювання з багаторівневими та неоднороззначними механізмами розвитку, складає значну проблему системи охорони здоров'я, зважаючи на значне поширення, переважаюче ускладнення – часткову чи повну адентію, що негативно впливає або унеможливорює переживання їжі, створює естетичний дискомфорт, а в подальшому – дефект, і, як наслідок, – соціальну дезадаптацію та порушення якості життя [2].

Захворювання пародонту складають найбільш часту проблему з боку ротової порожнини в людській популяції, що є результатом хронічної запальної відповіді до акумуляції зубного нальоту. Статистичні дані щодо їхнього поширення часто різняться внаслідок різних підходів до оцінки, похибками в класифікації, числом зубів та місця проведення популяційних досліджень [5].

Загалом, захворювання пародонту охоплюють 20-50% популяції світу. За даними Centers for Disease Control and Prevention (США), 47,2% дорослих американців страждають на пародонтит різного ступеня важкості, а у віці 65 років та старше цей по-

казник зростає до 70,1% [8]. В Україні поширення вказаної недуги сягає 80% [9].

Отже, фенотип ГП характеризується надмірною, слабо ефективною та хронічною запальною відповіддю в сполучній тканині, яка підтримує зуби, що призводить до деструкції тканин швидше, ніж цільове, ефективне та зворотне запалення [7].

Щорічно близько 3,8 млн чоловіків та 3,4 млн жінок помирає внаслідок ІХС; прогнозується, що до 2020 року вона спричинить 11,1 млн смертельних випадків [4]. Окрім високої смертності, ІХС спричиняє значну захворюваність та інвалідизацію [13].

Питання ймовірного зв'язку захворювань пародонта та ІХС дискутуються активно, щонайменше, останні 20 років [1]. Обидві недуги є мультифакторними запальними станами з багатьма спільними чинниками ризику (куріння, ЦД 2 типу, ожиріння тощо), а ключовим у їхньому прогресуванні та розвитку є всебічний вплив запалення [10].

Обстеження хворих на стабільну ІХС та її нестабільний варіант – гострий коронарний синдром, із використанням коронароангіографії показало тісний зв'язок із високими середніми значеннями індексів ураження пародонта (ясенна рецесія, кровоточивість

при зондуванні, величина кишень, CAL), що дозволило авторам зробити висновок про тісний зв'язок обох недуг [15].

На нинішній день широку зацікавленість складають зв'язки між ІХС та пародонтитом на генетичному рівні. Одним із перших та добре реплікованих генних локусів при ІХС є *ANRIL* [1]. Він є регуляторним та не містить протеїн-кодуючого гену. Важливо, що це – плейотропний генний регіон, який також відповідає за розвиток ЦД 2 типу, ішемічного інсульту та хвороби Альцгеймера [1]. Згодом встановили значимість *ANRIL* у розвитку пародонтиту.

Натомість, існує думка, що зазначені зв'язки між ІХС та пародонтитом на генетичному рівні не є прямими, а самі недуги не пов'язані прямо. Генералізований пародонтит, у цьому випадку, розглядають як наслідок спотвореного запального шляху [11].

Два різні феномени пояснюють імунологічну теорію взаємозв'язків між пародонтитом та ІХС: перший ґрунтується на ступені запальної відповіді, яка залежить від індивідуальних особливостей організму; другий – на можливому явищі перехресної реактивності [14].

Таким чином, значна кількість інтервенційних, епідеміологічних та функціональних досліджень вказують на можливий зв'язок між генералізованим пародонтитом та ІХС. Бактерії ротової порожнини та їхні продукти можуть бути залученими до усіх стадій атерогенезу самостійно чи опосередковано. Генералізований пародонтит, на нашу думку, слід розглядати як системний процес, який вимагає не тільки місцевого, але й загального лікування.

**Обґрунтування дослідження.** Загалом, лікування пародонтиту передбачає проведення професійної гігієнічної освіти пацієнтів, зняття зубних відкладень та полірування поверхонь коренів зубів із чи без антибіотикотерапії, ортопедичне та хірургічне лікування в тяжких випадках.

Наявні сьогодні результати досліджень ефективності різних методик лікування генералізованого пародонтиту в контексті його зв'язків із ІХС передбачають контроль динаміки головних маркерів запалення не тільки в ротовій рідині, але й у системному кровоплинні.

Ряд досліджень показали зменшення концентрації основних прозапальних маркерів у крові (СРП, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) аж через 6 місяців після проведених втручань на пародонті. Результати ще одного дослідження з використанням оцінки 19 запальних маркерів відмітили гетерогенність системної запальної реакції після пародонтологічного лікування з редукцією (чи зниженням) їхнього вмісту тільки в 25-30% пацієнтів наприкінці першого місяця спостереження [12].

Наявні результати ряду досліджень свідчать, що лікування генералізованого пародонтиту має позитивний вплив на перебіг ІХС у короткотерміновій перспективі. Натомість, незрозуміло, чи має вплив системне лікування ІХС на перебіг ГП [12].

Місцеве лікування пародонтиту ефективно зменшує запалення тканин та концентрацію цитокінів (включно з ММП-8, ММП-9, тканинним інгібітором матричної металопротеїнази-2, мієлопероксидази

тощо) в ротовій рідині. На системному рівні рядом досліджень відмічене зменшення концентрації СРП, ФНП- $\alpha$ , Е-селектину, ІЛ-18 та ІФН- $\gamma$  у крові пацієнтів із супутньою ІХС [12].

На сьогодні робочою групою Американської академії періодонтології (American Academy of Periodontology) розроблені певні рекомендації щодо основних підходів до лікування поєднаної патології – генералізованого пародонтиту та ІХС [6]:

- Насамперед, розпізнавання пародонтологічного статусу є обов'язковим, враховуючи кореляцію тяжкості хвороб пародонту та ризику розвитку ІХС. Діагноз та тяжкість перебігу пародонтиту слід визначати з застосуванням визначених проб з урахуванням величини запалення та проведенням рентгенологічного обстеження. Пацієнти з анамнезом серцево-судинних недуг повинні лікуватися відповідно до наявних рекомендацій Європейського кардіологічного товариства.

- Визначення інших чинників ризику ІХС та відповідна медична консультація. Пацієнти з надмірною вагою чи ожирінням, курці, із ЦД, артеріальною гіпертензією повинні бути рутинно оцінені щодо ризику небажаних кардіоваскулярних подій та отримувати відповідне лікування. Альтернативно, лікарі загальної практики повинні скеровувати таких хворих на огляд до стоматолога.

- Навчання пацієнтів щодо ролі бактеріємії та системного запалення в прогресуванні ІХС.

- Всеосяжна терапія пародонтиту та модифікація чинників ризику (які є спільними для обох захворювань).

Медикаментозне лікування займає пріоритетне місце у комплексній терапії хвороб пародонта і є найпопулярнішим та найпоширенішим методом впливу на патологічно змінені тканини. При цьому, мета медикаментозної терапії – лікування гінгівіту, зменшення глибини пародонтальної кишені, патогенетична дія на запальний процес, посилення опірності організму. І хоча вона не відіграє провідної ролі, проте є одним із важливих складників комплексної терапії запальних захворювань пародонту.

На сьогодні існує незначна кількість досліджень щодо використання класичної імунотерапії при ГП. Вакцинація може бути важливою ад'ювантною терапією цієї недуги [3].

Іншими перспективними стратегіями впливу на імунну систему при пародонтиті розглядають використання пробіотиків, генну терапію тощо [6].

Незважаючи на доведену антимікробну дію пробіотиків, вони також володіють імуномодулюючими впливами. Існує незначна кількість досліджень, які показують вплив пробіотиків на середовище ротової порожнини. Одне з них показало короткочасне (виключно в період вживання пробіотиків) зменшення вмісту в ротовій рідині прозапальних цитокінів (ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ ) [11].

Останнім часом усе більша увага приділяється засобам рослинного походження, які комплексно впливають на основні функції організму і дають значно менше побічних реакцій. Комбінований препарат «Імуно-тон», завдяки біологічно активним речовинам ехінацеї пурпурової, елеутерококу колю-

чого, звіробою звичайного, що входять до його складу, має імуномодулювальну та адаптогенну дію. Препарат стимулює захисні функції організму в період реконвалесценції після тяжких захворювань, а також у період перебування організму в несприятливих умовах (наприклад, після переохолодження) або в екстремальних ситуаціях.

Показаний вплив цього препарату в комплексній терапії генералізованого пародонтиту на унормування вуглеводного обміну в ротовій порожнині (зменшення вмісту пірувату та активності лактатдегідрогенази). Проте відсутні дані стосовно його впливу на імунні показники при згаданому захворюванні, а особливо, – при поєднанні з ІХС.

Таким чином, наявні експериментальні та клінічні дослідження вказують на зв'язок між пародонтитом та ІХС. Більше того, обсерваційні дослідження відмічають зростання ризику формування та прогресування вінцевого атеросклерозу в осіб із захворюваннями пародонту як самостійно, так і в сукупності з іншими чинниками ризику. А отже, створюються об'єктивні передумови більш детального вивчення впливу комплексних рослинних імуно-тропних препаратів на показники пародонтального статусу хворих на ГП із супутньою ІХС.

**Мета дослідження.** Отже, метою нашого дослідження було підвищити ефективність лікування ГП у хворих із супутньою стабільною ІХС.

**Матеріали і методи.** До дослідження було залучено 192 хворих на генералізований пародонтит (ГП) I і II ступеня (84 жінки, 108 чоловіків) віком від 35 до 64 років; серед них – 162 пацієнти із верифікованим діагнозом стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС): стенокардії напруження, ФК II-III (ССС).

Діагноз захворювань пародонта визначали, ґрунтуючись на результатах анамнезу, клінічного огляду, даних рентгенологічного обстеження, оцінки індексних пародонтальних показників та проб за класифікацією, запропованою М.Ф. Данилевським (1993 р.) та згідно із додатком до наказу МОЗ України №566 від 2004-11-23. Стабільну ІХС верифікували з урахуванням настанов Європейського кардіологічного товариства (European Cardiology Society, 2013) та Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», затвердженого наказом МОЗ України №152 від 02.03.2016 року, на підставі перенесеного інфаркту міокарда, даних коронароангіографії, наявності втручань по ревазуляризації міокарда. Функціональний клас стенокардії визначався відповідно до рекомендацій Canadian Cardiology Society.

Критеріями виключення слугували наявність у пацієнтів консольних ортопедичних конструкцій, дентальних імплантантів, пластинкових знімних протезів, складних зубо-щелепових аномалій та деформацій; гострий коронарний синдром (у термін до 12 міс.); інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА) у терміні до трьох місяців; нестабільні кардіоваскулярні стани; імплантовані внутрішнь-осерцеві пристрої; симптоматичні АГ; алкогольна чи

наркотична залежність; пухлини; відомі запальні захворювання інфекційної чи неінфекційної природи; хронічна хвороба нирок (ХХН) IV-V стадій; печінкова недостатність; анемія та інші захворювання крові; декомпенсований цукровий діабет (ЦД); вагітність та годування грудьми; недієздатність та обмежена дієздатність; відомі застереження чи протипокази до вживання досліджуваних ліків; відмова підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Крім того, у дослідження не включали пацієнтів із патологією прикусу та значним патологічним перевантаженням пародонта, захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, важкими супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, які б могли вплинути на результати дослідження, наявністю у хворих на ГП непереносимості запропонованих лікарських засобів.

Нами використовувались, шляхом включення в комплексну імуно-тропну терапію ГП та з супутньою ІХС препарат «Імуно-тон» (реєстр. посв. № UA/2179/01/01 від 03.11.2009) та фітоконцентрат «Джерело» (реєстр. посв. № 02568182/031880/01 від 05.02.2009). Препарат «Імуно-тон» містить екстракт елеутерококу, настойку кореневищ з коренями ехінацеї пурпурової, настойку звіробою; вказаний препарат має комбіновану адаптогенну та імуномодулюючу дію, зумовлену біологічно активними речовинами лікарських рослин. «Імуно-тон» підвищує природні сили організму проти впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, стимулює імунну систему, м'яко тонізує центральну нервову систему. Імуномодулюючий ефект обумовлений стимуляцією переважно клітинного імунітету, збільшенням кількості Т-лімфоцитів, підвищенням фагоцитарної активності лейкоцитів, вивільненням деяких цитокінів та застосовується при хронічних рецидивуючих запальних захворюваннях. Фітоконцентрат «Джерело» створено на основі композиції харчових і лікарських рослин. Компоненти препарату активують процеси енергоутворення в клітинах, стимулюють окисно-відновні реакції, сприяють регенерації клітинних органел, а також стимулюють місцевий неспецифічний імунітет ротової порожнини.

Терапевтичну ефективність препаратів визначали за їхнім впливом на суб'єктивні та об'єктивні клінічні ознаки перебігу ГП (індекси гігієни ротової порожнини за Green-Vermillion, запалення ясен РМА, кровоточивість ясен РВІ, пародонтальний статус РDІ, глибина пародонтальних кишень (визначена прямим методом) та рухомість зубів за Ентіним) Оцінку ефективності лікування проводили безпосередньо після запропонованого лікування та на 3, 6 і 12 місяці спостереження.

Усі хворі на ГП I і II ступенів та з супутньою ІХС отримували повний комплекс лікувальних заходів. Лікування проводилось відповідно до чинних протоколів (стандартів) та включало в себе етіотропну, патогенетичну та симптоматичну терапію з використанням заходів місцевого та загального характеру. Усі обстежені хворі отримували стандартну терапію.

Стандартне лікування ГП проводили відповідно до наказу МОЗ України від 06.02.2008

№56 «Клінічний протокол лікування генералізованого пародонтиту». Зрошення порожнини рота та пародонтальних кишень проводили розчинами антисептиків – комбінований препарат «Гівалекс» (Франція), до складу якого входить антисептик гексетидин, протизапальна речовина холіну саліцилат і знеболювальний засіб хлорбуфанон. До гексетидину відмічена висока чутливість актиноміцетів, стрептококів, стафілококів, мікобактерій, кластрідій, протея, які викликають запально-деструктивні порушення в тканинах пародонта. Гівалекс призначали від 2 до 4 полоскань на день, доза одного полоскання – 10 мл, яку розводили в склянці води. Окрім того, місцеве лікування доповнювали аплікаціями на ясна під ізолюючу капу препарату «Метрогіл-Дента» (Юнік фармасьютіклс, Індія), до складу якого входить хлоргексидин у стабільній концентрації 0,25% та метронідазол 10%. Місьцеве лікування закінчували нанесенням «Солкосерил-дентальної адгезивної пасти» («ICN Switzerland AG», Швейцарія). Механічне видалення зубних відкладень (під аплікаційною анестезією) поєднували з ультразвуковим, яке здійснювали за допомогою апарату «Piezotech» (Satelec, Франція). Після скейлінгу проводили полірування пришийкових ділянок і контактних поверхонь та обробку фтористими препаратами. На етапі медикаментозного лікування, після санації ротової порожнини, заміни нераціональних пломб і ортопедичних конструкцій, усунення пунктів травматичної оклюзії за допомогою вибіркового прищілювання зубів, проводили кюретаж при глибині пародонтальних кишень 4 – 5 мм за умов відсутності явищ загострення. Терапевтичним процедурам, за показами, передувало тимчасове шинування рухомих зубів, яке, при потребі, замінювалось на постійне.

Окрім того, на етапі початкового лікування всіх хворих навчали гігієні ротової порожнини та проводили підбір засобів гігієни.

Залежно від проведеного лікування, хворих на ГП та з супутньою ІХС було розподілено наступним чином: група порівняння – підгрупа 1А – хворі на ГП I ступеня розвитку (16 осіб), яким проводили стандартне лікування; підгрупа 1С – хворі на ГП I ступеня розвитку з супутньою ІХС (32 особи) – стандартне лікування в поєднанні з інстиляціями в пародонтальні кишень екстемпорального гелю, до складу якого входять фітоконцентрат «Джерело» («Екомед», Україна, реєстр. посв. № 02568182/031880/01 від 05.02.2009) 10 крапель та 2 мл сорбенту «Ентеросгель» («КРЕОМА-ФАРМ», Україна); підгрупа 2А – хворі на ГП II ступеня розвитку (16 осіб), яким проводили стандартне лікування; підгрупа 2С – хворі на ГП II ступеня розвитку з супутньою ІХС (32 особи) – стандартне лікування в поєднанні з інстиляціями в пародонтальні кишень екстемпорального гелю, до складу якого входять фітоконцентрат «Джерело» («Екомед», Україна, реєстр. посв. № 02568182/031880/01 від 05.02.2009) 10 крапель та 2 мл сорбенту «Ентеросгель» («КРЕОМА-ФАРМ», Україна). Основна група: підгрупа 1В – хворі на ГП I ступеня розвитку (15 осіб), яким проводили стандартне лікування в поєднанні з імунотропним препаратом «Імуно-тон» (АТ «Галичфарм», Україна, РП №

UA/2179/01/01) по 3 чайних ложки 2 рази на день в першій половині дня після їжі; підгрупа 1D – хворі на ГП I ступеня розвитку з супутньою ІХС (33 особи) – стандартне лікування в поєднанні з імунотропним препаратом «Імуно-тон» (АТ «Галичфарм», Україна, РП № UA/2179/01/01) по 3 чайних ложки, 2 рази на день в першій половині дня після їжі та інстиляціями в пародонтальні кишень екстемпорального гелю, до складу якого входять фітоконцентрат «Джерело» («Екомед», Україна, реєстр. посв. № 02568182/031880/01 від 05.02.2009) 10 крапель та 2 мл сорбенту «Ентеросгель» («КРЕОМА-ФАРМ», Україна); підгрупа 2В – хворі на ГП II ступеня розвитку (15 осіб), яким проводили стандартне лікування в поєднанні з імунотропним препаратом «Імуно-тон» (АТ «Галичфарм», Україна, РП № UA/2179/01/01) по 3 чайних ложки, 2 рази на день в першій половині дня після їжі; підгрупа 2D – хворі на ГП II ступеня розвитку з супутньою ІХС (33 особи), яким проводили стандартне лікування в поєднанні з імунотропним препаратом «Імуно-тон» (АТ «Галичфарм», Україна, РП № UA/2179/01/01) по 3 чайних ложки, 2 рази на день в першій половині дня після їжі та інстиляціями в пародонтальні кишень екстемпорального гелю, до складу якого входять фітоконцентрат «Джерело» («Екомед», Україна, реєстр. посв. № 02568182/031880/01 від 05.02.2009) 10 крапель та 2 мл сорбенту «Ентеросгель» («КРЕОМА-ФАРМ», Україна). Усі групи були репрезентативними за віком і статтю. Заходи контролю і підтримки належного гігієнічного рівня ротової порожнини здійснювались регулярно в обох групах через 3, 6 і 12 місяців спостереження.

У підгрупах хворих на ГП, в яких використовували традиційну схему лікування, в її якості застосовували комплексний підхід (місьцеве та загальне), що базується на сучасних патогенетичних досягненнях вітчизняної пародонтології.

**Результати дослідження.** Критеріями, згідно з якими визначали позитивний ефект від проведеного лікування, були суб'єктивні відчуття хворого, а також дані об'єктивного обстеження (наявність гіперемії, набряку, кровоточивості ясен, вираженість ексудації з ПК, рівень рухомості зубів).

У хворих на ГП I і II ступенів розвитку та з супутньою ІХС вже після 2 – 3 сеансів спостерігалось покращення стану тканини пародонта стосовно скарг хворих: зникнув неприємний запах із рота, зменшувалось відчуття дискомфорту чи болю в яснах, нормалізувався колір ясен, зникали або зменшувалися набряк та кровоточивість ясен, змінювався характер або зникав ексудат. При об'єктивному обстеженні спостерігалось динамічне зменшення ознак симптоматичного гінгівіту, в більшості хворих до 3 сеансу повністю припинялася ексудація з ПК. Слизова оболонка ясен ставала щільною, набувала блідо-рожевого кольору, зменшувалася рецесія, набряк та кровоточивість при пальпації. Своєчасне проведення кюретажу (при II ступені розвитку ГП) в комплексному лікуванні призвело до зменшення глибини ПК, припинення виділень із них та епітелізації дна. Нормалізація клінічних показників у всіх групах хворих, незалежно від запропонованого лікування, відбувала-

ся на 3-4 відвідування. Кількість сеансів лікування залежало від ступеня розвитку ГП та вираженості симптоматичного гінгівіту. Середня кількість сеансів у підгрупах хворих на ГП I і II ступенів розвитку з використанням запропонованого методу лікування становила  $3,25 \pm 0,42$ ; у підгрупах хворих на ГП I і II ступенів розвитку з використанням традиційного лікування –  $3,75 \pm 0,47$ . Після закінчення лікування при об'єктивному обстеженні спостерігалась нормалізація кольору, консистенції та конфігурації ясен, відновлення рельєфу ясенного краю, ліквідація набряку та пастозності ясен.

Необхідно підкреслити, що отримані результати засвідчують якісну та рівноцінну рандомізацію пацієнтів за групами.

Одним з основних критеріїв важкості запального процесу в пародонті є маніфестація симптоматичного гінгівіту, яку можна оцінити за динамікою індексу запалення РМА та кровоточивості РВІ.

Як в основних (1B, 1D), так і в підгрупах порівняння (1A, 1C) за час лікування відмічена позитивна динаміка індексу РМА, площа тканин, охоплених запаленням зменшувалась з  $(31,48 \pm 0,75)\%$  та  $(34,64 \pm 0,86)\%$  до  $(4,6 \pm 0,4)\%$  та  $(4,5 \pm 0,4)\%$  – в підгрупах 1B і 1D відповідно; з  $(32,65 \pm 0,77)\%$  та  $(34,15 \pm 0,85)\%$  до  $(5,3 \pm 0,5)\%$  та  $(5,1 \pm 0,5)\%$  – в підгрупах порівняння 1A і 1C відповідно. Однак, у підгрупах 1B та 1D цей процес відбувався ефективніше, залишаючись у 9,84; 11,24; 5,52 раза та 9,62; 10,83; 6,66 раза нижчим за вихідний рівень на 3, 6 та 12 місяці відповідно, тоді як у підгрупах порівняння 1A і 1C цей показник знижувався у відповідні терміни в 5,27; 4,8; 1,94 раза та 5,5; 5,17; 2,07 раза при статистично вірогідній різниці між підгрупами на 3, 6 і 12 місяць ( $p < 0,001$ ). Безпосередньо після лікування спостерігалось зниження в 3 рази індексу РВІ в основній групі та в 2,5 рази у групі порівняння, що доводить клінічну ефективність проведеного лікування в кожній підгрупі. Значна різниця показників виявлена стосовно індексу кровоточивості РВІ на 3 місяць в основних підгрупах 1B та 1D – зменшення в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ), порівняно до вихідних величин; у підгрупах порівняння 1A та 1C цей показник зменшувався в 2,4 та 2,59 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). На 3, 6 та 12 місяці встановлена чітка вірогідна різниця величини індексу кровоточивості РВІ між групами ( $p < 0,001$ ).

Показники індексів кровоточивості та РМА знаходяться в прямій кореляції з показниками ІГ та його змінами в процесі лікувально-профілактичних заходів.

Стан гігієни ротової порожнини в пацієнтів основної та групи порівняння до лікування оцінювався як «поганий» або «незадовільний», оскільки була виявлена значна кількість немінералізованих та мінералізованих зубних відкладень. Після закінчення курсу лікування показники ІГ в основних підгрупах 1B та 1D становили відповідно  $(0,37 \pm 0,04)$  бала та  $(0,36 \pm 0,04)$  бала, у підгрупах порівняння 1A і 1C становили відповідно  $(0,39 \pm 0,04)$  бала та  $(0,4 \pm 0,04)$  бала, що відповідає «доброму» гігієнічному стану ротової порожнини. Це свідчить

про достатній рівень проведених лікувально-профілактичних заходів.

Також, на етапі одразу ж після проведеного лікування відмічалась позитивна динаміка за показником глибини ПК. Зубо-ясенні кишені зменшилися в межах 0,76 мм та 1,12 мм в основних підгрупах, 0,21 мм та 0,64 мм – у підгрупах порівняння. Цей показник залишався стабільним у динаміці в основних підгрупах протягом інших термінів, так на 3, 6 та 12 місяці глибина ПК у підгрупі 1B зменшувалась на 0,78 мм, 0,66 мм та 0,64 мм відповідно; в підгрупі 1D глибина ПК зменшувалась на 1,19 мм, 0,93 мм та 0,9 мм відповідно, достовірно відрізняючись від подібних величин у підгрупах порівняння ( $p < 0,001$ ), що вказує на ремісію дистрофічно-запального процесу в пародонті.

При вивченні індексних показників між основною та групою порівняння простежували динаміку змін, які характеризують активність перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта у хворих на ГП II ступеня розвитку та з супутньою ІХС на етапах лікування, порівнюючи з вихідними даними та між групами. У результаті проведеного клінічного обстеження та індексної оцінки встановлено, що як в основній, так і в групі порівняння безпосередньо після проведеного комплексного лікування порівняно з вихідними даними, має місце суттєве зниження ряду показників (глибини ПК, індексів РВІ, РМА, ІГ, рухомості зубів). Загалом аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що схеми лікування хворих на ГП обох груп підібрані адекватно, про що свідчить певний клінічний ефект. Важливим критерієм тяжкості запального процесу в пародонті є ступінь вираженості симптоматичного гінгівіту, який можна оцінити за динамікою індексів РМА, кровоточивості РВІ та глибини пародонтальних кишень.

Як в основній, так і в групі спостереження після лікування відмічена позитивна динаміка індексу РМА: в підгрупах 2B і 2D відповідно з  $(45,8 \pm 0,93)\%$  та  $(44,4 \pm 0,91)\%$  до  $(5,48 \pm 0,4)\%$  та  $(5,6 \pm 0,4)\%$ ; у підгрупах 2A і 2C з  $(45,5 \pm 0,93)\%$  та  $(45 \pm 0,93)\%$  до  $(6,51 \pm 0,53)\%$  та  $(6,75 \pm 0,5)\%$ . Однак, в основних підгрупах цей процес відбувався ефективніше і зберігав позитивну динаміку, залишаючись нижчим за вихідний рівень у підгрупі 2B на 3 місяць – у 9,35 раза, у 5,39 та 3,39 раза на 6 і 12 місяці відповідно; в підгрупі 2D на 3 місяць – у 8,88 раза, у 4,53 та 3,22 раза на 6 і 12 місяці відповідно. Тоді як у групі порівняння цей показник знижувався у відповідні терміни – у підгрупі 2A на 3 місяць – у 6,23 раза, у 4,0 та 2,37 раза на 6 і 12 місяці відповідно; у підгрупі 2C на 3 місяць – у 6,34 раза, у 3,3 та 2,4 раза на 6 і 12 місяці відповідно ( $p < 0,001$ ).

Також після лікування спостерігалось зниження індексу кровоточивості РВІ (в основній групі – в 4,8, групі порівняння – в 3 рази), що доводить клінічну ефективність проведеного лікування в кожній групі. Чітка різниця стосовно показників індексу РВІ встановлена на 3 місяць – зменшення в 10,38 раза у підгрупі 2B та 8,84 раза у підгрупі 2D ( $p < 0,001$ ), тоді як у підгрупах 2A і 2C цей показник зменшувався в 3,93 та 3,86 раза відповідно ( $p < 0,001$ ).

На 3 місяць спостерігалася вірогідна різниця величини індексу кровоточивості між підгрупами ( $p < 0,05$ ), на 6 та 12 місяці ( $p < 0,001$ ).

Стан гігієни порожнини рота в пацієнтів основної та групи порівняння до лікування оцінювався як «незадовільний», оскільки виявляли значну кількість твердих і м'яких зубних відкладень. Після закінчення курсу лікування показники ІГ (в основній групі) становили  $(0,58 \pm 0,04)$  бала та  $(0,60 \pm 0,04)$  бала; у групі порівняння –  $(0,71 \pm 0,04)$  бала та  $(0,68 \pm 0,04)$  бала, що відповідає «доброму» гігієнічному стану ротової порожнини та свідчить про відповідний рівень проведення лікувально-профілактичних заходів.

Також, на етапі одразу ж після проведеного лікування відмічалась позитивна динаміка за показником глибини ПК. Зубо-ясенні кишені зменшилися в межах  $0,51$  мм та  $0,66$  мм в основній групі,  $0,44$  мм та  $0,5$  мм – у групі порівняння. Цей показник залишався стабільним у динаміці в основній групі протягом інших термінів, так на 3, 6 та 12 місяці глибина ПК в підгрупі 2В зменшувалась на  $1,01$  мм,  $1,31$  мм та  $1,11$  мм відповідно; у підгрупі 2D глибина ПК зменшувалась на  $1,36$  мм,  $1,76$  мм та  $1,51$  мм відповідно, достовірно відрізняючись від подібних величин у групі порівняння ( $p < 0,001$ ), що вказує на ремісію дистрофічно-запального процесу в пародонті.

Необхідно відмітити, що на етапах лікування хворих на ГП II ступеня розвитку та з супутньою ІХС спостерігалася виразна тенденція до зниження показників індексу РДІ у всіх групах, як в основній, так і в групі порівняння одразу ж після лікування, але ефективність покращення цього показника була більш помітною в основних підгрупах 2В і 2D відповідно ( $4,28 \pm 0,04$  бала та  $(4,3 \pm 0,03)$  бала проти  $(4,30 \pm 0,03)$  бала та  $(4,35 \pm 0,03)$  бала в підгрупах 2А і 2С, однак ці показники статистично не достовірні ( $p > 0,05$ ).

Виражена позитивна динаміка показників індексу рухомості зубів, як стосовно вихідних даних, так і між групами на етапах лікування. Так, динаміка показників індексу рухомості зубів в основній групі така: підгрупа 2В –  $(1,82 \pm 0,02)$  бала,  $(0,68 \pm 0,02)$  бала,  $(0,6 \pm 0,02)$  бала,  $(0,65 \pm 0,02)$  бала та  $(0,75 \pm 0,02)$  бала проти в підгрупі 2А  $(1,76 \pm 0,02)$  бала,  $(0,8 \pm 0,02)$  бала,  $(0,7 \pm 0,02)$  бала,  $(0,85 \pm 0,02)$  бала та  $(0,96 \pm 0,02)$  бала ( $p < 0,001$ ); підгрупа 2D –  $(1,81 \pm 0,02)$  бала,  $(0,59 \pm 0,02)$  бала,  $(0,5 \pm 0,02)$  бала,  $(0,6 \pm 0,02)$  бала та  $(0,75 \pm 0,02)$  бала проти в підгрупі 2С –  $(1,8 \pm 0,02)$  бала,  $(0,84 \pm 0,02)$  бала,  $(0,74 \pm 0,02)$  бала,  $(0,84 \pm 0,02)$  бала та  $(0,95 \pm 0,02)$  бала ( $p < 0,001$ ). Можна стверджувати, що обране лікування позитивно впливає на об'єм тканин пародонта вражених дистрофічно-запальним процесом у всіх підгрупах та, особливо, при використанні запропонованої схеми лікування.

Через 6 місяців після проведеного лікування спостерігалася стабілізація стану тканин пародонта в усіх підгрупах хворих, за винятком поодиноких випадків.

Однак у основній групі хворих мала місце вірогідна динаміка щодо зменшення показників індексів РМА, кровоточивості РВІ, рухомості зубів, глибини ПК, порівняно з показниками групи порівняння.

**Обговорення результатів.** Відмічалася позитивна динаміка основних індексів, які характеризують активність перебігу патологічного процесу в тканинах пародонта у хворих на ГП I і II ступеня розвитку та з супутньою ІХС на етапах лікування, порівнюючи з вихідними даними та між підгрупами. У результаті проведеного інструментального обстеження та індексної оцінки встановлено, що як в групі порівняння, так і в основній групі, безпосередньо після проведеного комплексного лікування, порівняно з вихідними даними, має місце суттєве зниження ряду показників (глибини ПК, індексу кровоточивості РВІ, РМА, ІГ). Загалом, даючи оцінку отриманим результатам, можна констатувати, що схеми лікування хворих на ГП та з супутньою ІХС підібрані адекватно, про що свідчить певний позитивний клінічний ефект. Крім того, потрібно відмітити достатню ефективність ініціальної терапії у хворих на ГП I і II ступенів розвитку та з супутньою ІХС у короткі терміни після проведеного лікування.

Через 6, 12 місяців після лікування зберігається стабілізація стану тканин пародонта у всіх групах дослідження, проте, в основній групі зменшення основних критеріїв важкості запального процесу в пародонті відбувалося статистично більш достовірно.

Через 3, 6, 12 місяців після лікування зберігається стабілізація стану тканин пародонта у всіх групах. Проте, в основній групі, де застосовувалося запропоноване лікування, має місце статистично вірогідна позитивна динаміка щодо зменшення індексів РМА, кровоточивості РВІ, глибини ПК та рухомості зубів.

Отже, у хворих усіх груп була досягнута стабілізація дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, але в основній групі забезпечувався більш стійкий ефект. Клінічні результати лікування підтверджувалися даними інструментальної та індексної оцінки тканин пародонта.

Для підтвердження отриманих результатів передбачається проведення визначення впливу запропонованої схеми лікування ГП у хворих із супутньою стабільною ІХС на показники місцевого та загального імунітету.

**Висновки.** Установлено, що застосування імунотропного препарату в підгрупах хворих на ГП I і II ступенів розвитку без супутньої ІХС та комбіноване його застосування разом із інстиляціями в пародонтальні кишені екстемпорального гелю в підгрупах хворих на ГП I і II ступенів розвитку з супутньою ІХС (основна група) значно підвищує ефективність лікування та забезпечує більш стійкий і тривалий результат, порівняно з підгрупами хворих на ГП I і II ступенів розвитку та з супутньою ІХС, в яких використовувався тільки традиційний підхід (група порівняння).

Таким чином, аналіз отриманих результатів дозволяє зробити висновок, що після застосування комплексу імунотропних препаратів в лікуванні ГП активніше проходили процеси репарації тканин. Позитивний ефект щодо використання в комплексному лікуванні ГП та з супутньою ІХС комплексу імунотропних препаратів прослідковується на всіх етапах

спостереження хворих та, особливо, при досягненні позитивної динаміки показників місцевого та загального неспецифічного імунітету.

#### References:

1. Bochenek G, et al. The large non-coding RNA ANRIL, which is associated with atherosclerosis, periodontitis and several forms of cancer, regulates ADIPOR1, VAMP3 and C11ORF10. *Hum Mol Genet.* 2013; 22:4516–4527.
2. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology.* 2018; 89:1-8.
3. Gupta C, Deepa D. Periodontal vaccine: A new vista in periodontology. *J Curr Res Sci Med.* 2016; 2:10-13.
4. Huck O, Saadi-Thiers K, Tenenbaum H, et al. Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: recent biological hypotheses and therapeutic consequences. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011; 104(5):352-358.
5. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontol.* 2000; 16:16-33.
6. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125:2520-2544.
7. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *J Periodontol.* 2015; 69: 7-17.
8. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences.* 2017; 11(2):72-80.
9. Plaviuk LU, Hereliuk VI, Stasiuk NO. Vplyv dyferenciovanoi osteotropnoi terapii na pokaznyky parodontalnoho statusu ta strukturno-funktsionalnyi stan kistkovoї tkany u khvorykh na generalizovanyi parodontyt iz suputnim osteoporozom na tli pomirnoi chy vyrazhenoi hipomagniiemii. *Arkhiv klinichnoi medytsyny.* 2013; 1:69-73.
10. Sanz M, D’Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Avilés F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease-scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: A review of the literature. *Eur Heart J.* 2010; 12(Suppl B):B3–12.
11. Schaefer AS, et al. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *Plos Genet.* 2009; 5:e1000378.
12. Teeuw WJ, Slot De, Susanto H, et al. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2014; 41:70-79.
13. Tonetti MS, Van Dyke TE and on behalf of working group of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(14):24-29.
14. Vedin O, Hagström E, Gallup D, Neely ML et al. Periodontal disease in patients with chronic coronary

heart disease: Prevalence and association with cardiovascular risk factors. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2015; 22(6):771–778.

15. Vražić D, Mioviski Z, Strozzi M, et al. Periodontal Disease and its Association with Angiographically Verified Coronary Artery Disease. *Acta Stomatologica Croatica.* 2015; 49(1):14-20.

УДК 616.314 – 085 +616.314.18– 002.4+ 616.12 – 005.4

### РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ИММУНОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Н.О. Стасюк

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет,  
кафедра терапевтической стоматологии,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000–0003–0098–9421,  
e-mail: stasukn80@gmail.com*

**Резюме.** Проведенный анализ литературных источников указывает на то, что проблема взаимосвязи «пародонтит-ИБС» рассматривается неполно и часто односторонне.

Обследование больных стабильной ИБС с использованием коронароангиографии показало тесную связь с высокими средними значениями индексов поражения пародонта (десневая рецессия, кровоточивость при зондировании, величина карманов), что позволило авторам сделать вывод о тесной связи обоих недугов.

Достаточно часто проблематично достижение долговременной, качественной ремиссии заболевания: полного устранения клинических признаков воспаления в пародонте и длительной стабилизации костной резорбции. Поэтому традиционный подход к общему лечению ГП требует оптимизации. Учитывая вышесказанное, целью нашей работы было повысить эффективность лечения ГП у больных ИБС, путем применения комплексной иммунотропной терапии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы задачи: изучить влияние предложенной иммунотропной терапии ГП у больных с ИБС на показатели пародонтального статуса. С целью выполнения задач были проведены методы обследования: определение индекса воспаления в пародонте РМА, кровоточивости РВИ, гигиены ИГ, глубины пародонтальных карманов (ПК), пародонтальный по Рамфьорду PDI.

Предложенная схема лечения включала традиционный подход и дополнительно прием внутрь препарата «Иммуно-тон», а также инстилляцию в пародонтальные карманы екстемпорального геля на основе фитоконцентрата «Джерело» и «Энтеросгеля».

Полученные результаты указывают на то, что применение предложенной методики лечения обна-

руживает достоверно более значимое влияние на ход ГП и улучшение состояния тканей пародонта, по сравнению с традиционным подходом.

**Ключевые слова:** генерализованный пародонтит, ишемическая болезнь сердца, пародонтальный статус, иммунотропная терапия.

UDC 616.314–085 +616.314.18–002.4+ 616.12 – 005.4

**RESULTS OF COMPLEX IMMUNOTROPIC TREATMENT OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS WITH ACCOMPANYING ISCHEMIC HEART DISEASE, USING MEDICINE OF HERBAL ORIGIN**

N.O. Stasiuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Therapeutic Dentistry,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0003-0098-9421,  
e-mail: stasukn80@gmail.com*

**Abstract.** The urgency of the study is that generalized periodontitis as a polyetiopathological disease with multi-level and ambiguous development mechanisms is a significant healthcare problem. It gives a widespread prevalence of partial or complete complications that negatively affects or prevents chewing, creates aesthetic discomfort, and in future gives a defect, and therefore social maladaptation and quality of life. In Ukraine, the spread of the ailment reaches 80%.

Compared with other dental diseases, lesions of periodontal tissues are the result of complicated and profound violations of many biochemical, immunological and endocrinological reactions. Untimely diagnosis of the concomitant disease or pathological condition, which caused structural changes in the periodontal tissues, leads to irreversible processes in them and, as a consequence, to premature loss of teeth.

At present, relations of periodontitis with various diseases of the internal organs have been established: cardiovascular ailments, systemic osteoporosis, chronic infectious diseases, metabolic syndrome, type 2 diabetes

mellitus, chronic kidney disease (CKD), stroke, malignant tumors, rheumatoid arthritis etc.

Current data indicate a close correlation between periodontitis and cardiovascular diseases. A meta-analysis of a number of studies showed an increase of 19% of absolute risk and a 44% relative risk of cardiovascular disease (CVS) in patients with periodontitis. Among them, CHD, stroke and atherosclerosis of peripheral arteries dominate.

Questions of the probable association of periodontal diseases and CHD are actively debated, at least for the past 20 years. Both ailments are multifactorial inflammation conditions with many common risk factors (smoking, type 2 diabetes, obesity, etc.), and the key to their progression and development is the comprehensive effects of inflammation.

Quite often, it is problematic to achieve a long-term, qualitative remission of the disease: the complete elimination of clinical signs of inflammation in the periodontal disease and the long-term stabilization of bone resorption. Therefore, the traditional approach to general treatment of GP requires optimization. In view of the above, the purpose of our work was to increase the effectiveness of treatment of GP in patients with coronary heart disease, using integrated immunotherapy.

To achieve the goal, the following tasks have been formulated: to study the effect of the proposed immunotropic therapy of GP in patients with coronary heart disease on indicators of periodontal status. In order to achieve the tasks, the survey methods have been used: the determination of the indices of inflammation PMA, bleeding PBI, hygiene the HI, the depth of the periodontal pockets (PP), and the periodontal index of Ramfjord PDI.

The proposed treatment scheme included a traditional approach and, in addition, a per os intake of “Immuno-ton” medicine, as well as instillation in the periodontal pockets of the extemporal gel based on the phytoconcentrate “Dzherelo” and “Enterogel”.

The obtained results indicate that the application of the proposed treatment method has a veraciously more significant effect on the course of GP and improvement of the state of periodontal tissues compared with the traditional approach.

**Keywords:** generalized periodontitis, ischemic heart disease, periodontal status, immunotropic therapy.

Стаття надійшла в редакцію 04.06.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.113.  
УДК 616-072+616.12-008.46

## LABORATORY DIAGNOSTICS OF EARLY HEART FAILURE

N.B. Tymochko

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine №2 and Nursing,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-5319-5468,  
e-mail: dr.ntymochko@gmail.com*

**Abstract.** Many diseases of the cardiovascular system require precisely timely diagnosis to prevent acute and chronic pathological processes and complications. The article presents laboratory indicators and markers, the use of which helps a modern physician to diagnose correctly and timely, predict the onset of illness in patients and monitor the treatment of a diagnosis such as heart failure.

Confirmation of CH and/or cardiac dysfunction by echocardiography is mandatory and should be carried out as soon as possible after suspected CH.

Electrocardiographic examination (ECG) should be performed for each patient with suspected CH. If ECG is completely normal, CH, especially systolic dysfunction, is unlikely (<10%). X-ray examination of the chest organs is a necessary component in diagnostic CH search. It allows you to assess pulmonary stagnation or to show important pulmonary or thoracic causes of shortness of breath. Patients in whom resting echocardiography does not provide adequate information and in patients with suspected CHD, a further non-invasive study may include a magnetic resonance imaging (MRD) of the heart, CT (CT) of the heart, or radionuclide ventriculography.

There is evidence to support the effectiveness of using natriuretic peptides for diagnosis, addressing the issue of hospitalization / discharge and the definition of individual prognosis, and there is a lack of evidence of their use for surveillance and regulation of drug therapy. The response of healthy heart tissue to damage or mechanical stress includes the production and binding of interleukin-33 (IL-33) to ST2L by launching a cardioprotective signalling phase for the prevention of fibrosis, heart remodelling and heart failure (CH). sST2 blocks the cardioprotective effect of IL-33. Determination of ST2 at discharge can significantly reduce cases of rehospitalization within 30 days. The level of BNP at ST2 > 35 ng / ml is both elevated and normal, which may mislead physicians.

Often in clinical practice, doctors meet such concepts as "false-negative" and "false-positive" result, qualitative or semi-quantitative false result. This happens first through the right selection of the method of determining one or another marker. For example, in order to monitor the management of acute myocardial infarction, it is only necessary to determine the level of troponin quantitatively, since only in this case it will be seen how its numerical parameters change at the stages of treatment.

Since ST2 does not depend on factors such as BMI, gender, age, smoking status, and the presence of concomitant pathologies, it may be one of the "strongest" predictive markers of CH. The introduction of ST2 into routine practice will significantly reduce hospital costs (reducing the number of repeated hospitalizations, eliminating unnecessary drugs, etc.) and improving the quality of life of patients with CH (to reduce the rate of progression of CH). Based on the above, it can be accurately said that the earliest diagnostic marker of heart failure is a marker - ST2.

**Keywords:** laboratory diagnostic methods, heart failure, marker for heart failure, ST-2.

**Introduction.** Significant increasing of observed nowadays comorbid pathology in different organs and systems attract attention of researchers as well as practical physicians. A particular attention is drawn to cardiovascular diseases.

According to the WHO, Ukraine is a country №1 in Europe and №2 in the world in cardiovascular mortality rates [6]. When European countries already combat this problem actively, then in Ukraine this is a cause of 67% deaths as before. Each second Ukrainian faces cardiovascular diseases. Last year CVD took lives of 392 thousand Ukrainians [8].

On 29 September, World Heart Day takes place in order to attract attention to CVD problem, the main cause of population morbidity in the world. Each year more than 17 millions around the world die from CVD, more than from oncological diseases, respiratory diseases and diabetes all combined. A great weight of such deaths

falls on countries with people of middle and modest social background [7].

Each year it is recorded about 50 thousand infarction causes in Ukraine, and what is interesting, each person of Ukraine could decrease this number significantly, if his/her efforts were directed at measurements to prevent CVD. Main risk factors of cardiac pathology include unhealthy nourishment, smoking, excess pounds, inactive lifestyle, delayed diagnostics, disregard of annual preventive examinations etc. One of main tasks of this century general physicians is preventive medicine. It is necessary to inform people of relevance of timely preventive examinations (especially when it concerns cardiovascular pathology). It is necessary also to tell about sites, which have collections of files, documents of evidence-based medicine on prevention of cardiovascular diseases, for example, the site of the program «Live with the Heart» developed together with Center for Pediatric Car-

diology and Cardiac Surgery of MOH of Ukraine [9]. Such information and newly acquired knowledge will help to get patient's trust faster that in its turn will contribute to diagnostics or prevention of his problems, especially when it concerns heart failure (HF).

**Aim of the research.** To determine and study the most informative methods of laboratory diagnostics of heart failure.

**Results of the research and discussion on them.** Validation of HF and/or cardiac dysfunction with the help of echocardiography is mandatory and has to be done as fast as possible after HF has been suspected. Echocardiography is a widely accessible, fast, noninvasive and safe method that provides comprehensive infor-

mation on anatomy of the heart (volumes, geometry, and weight), walls movement and valves activity. The research gives necessary information on etiology of HF.

LVEF index is the most practical meaning for specification of ventricular function to differentiate the patients with systolic dysfunction and the patients with preserved systolic function має показник ФВЛШ (in norm >45-50%). This limit is somewhat undefined. LVEF is not synonymic with stoke work index that depends clearly on volumes, preload, afterload, heart rate and valves activity. Systolic output can be maintained by means of heart dilation and increasing of volumes (table 1.).

Table 1

Diagnostic evaluation confirming HF

Evaluation	Diagnosis of Heart Failure	
	Confirms by presence	Denies in case of norm or absence
Complete symptoms	++	++
Complete signs	++	+
Cardiac dysfunction on echo	+++	+++
Response to therapy	+++	++
ECG		
Norm		++
Pathology	++	+
Dysrhythmia	+++	+
Renal dysfunction	+	+
Chest x-ray		
Lung congestion	+++	+
Decreased physical power	+++	++
Pathologic pulmonary function tests	+	+
Pathologic hemodynamics at rest	+++	++

**Notes:** «+» - mildly; «++» - moderately; «+++» - significantly.

Electrocardiographic examination (ECG) has to be performed on each patient with suspected HF. However, a pathologic ECG has a low prognostic level for presence of HF. If the EKG is fully normal, HF especially systolic dysfunction is unlikely (<10%).

A chest x-ray is a necessary component in diagnostic search of HF. It allows evaluating lung congestion or showing significant lung or thoracic causes of dyspnea. The chest x-ray (in two views) can help to find cardiomegaly, lung congestion, and fluid accumulation in pleural cavity or to show presence of lung disease or infection, which caused or worsened dyspnea. За виключенням застою Excluding congestion, other findings may predict presence of HF only in the context of typical signs and symptoms. Cardiomegaly can be absent not only by acute, but also by chronic HF. So, on the early stages of HF this diagnostic method is uninformative too.

In patients, whose echocardiography at rest does not give an adequate information, and in patients with suspected IHD further noninvasive examination may include magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, computer tomography (CT) of the heart or radionuclide ventriculography.

Cardiac catheterization is not necessary for routine diagnostics and treatment of patients with HF. Invasive examinations are often indicated for clarification of

etiology, receiving of important prognostic information and, if considered, revascularization.

Coronary angiography in patients with HF has to be considered, when the anamnesis contains angina pectoris or ischemic LV dysfunction after cardiac arrest is suspected in those, who has notable risk factors for IHD; it may be required immediately in some patients with severe HF (shock or acute pulmonary edema) and in patients not responding to treatment adequately. Coronary angiography and LV ventriculography are also indicated for patients with refractory HF of unknown etiology and in patients with proved severe mitral regurgitation or aortic valves disease that can be potentially corrected with surgical treatment. As long as this method is invasive, so practically is not used in preventive medicine and on early or minimal clinical manifestation of CVD [4, 5].

Catheterization of right chambers of the heart provides valuable information about hemodynamics, namely filling pressure, vascular resistance and cardiac output. Its part is limited in diagnostics of HF in clinical practice. The method is used for Forrester classification and is the most precise for evaluation of hemodynamics in refractory to treatment patients before transplantation or in clinical studies evaluating invasion. Observation of hemodynamic indices through a catheter in pulmonary artery (PAC) may be considered for hospitalized patients with cardiogenic/noncardiogenic shock or for observation

of treatment in patients with severe HF, who do not respond to therapy. However, improvement of results after PAC was not indicated.

Specific myocardial disorders may be diagnosed with the help of endomyocardial biopsy (EMB). Clinical decision has to be based on available researches cause-control and experts' thoughts. Recently published united consensus of AHA/ACC/ESC concerning indications for EMB proved that the procedure has to be considered in patients with acute or fulminant HF of unknown genesis that worsens quickly as a result of ventricular arrhythmia and/or AV-block, or in patients not responding to traditional therapy of HF. EMB may also be used by chronic HF with expected infiltrative processes, such as amyloid disease, sarcoidosis, and hemochromatosis, as well as eosinophilic endocarditic and restrictive cardiomyopathy of unknown genesis [1].

**Laboratory examinations.** Routine diagnostic examination of patients with suspected HF includes total blood count (hemoglobin, leucocytes and platelets), plasma electrolytes, serum creatinine, evaluation of glomerular filtration rate (GFR), glucose, liver panel and urinalysis (tables 2, 3). Nevertheless, these tests are not of great significance for diagnosis by untreated mild and moderate HF. However, mild anemia, hyponatremia, hyperkalemia and worsened renal function may be observed, especially in patients that were treated with diuretics and ACE inhibitors/BAS/aldosterone antagonists. Respective laboratory observation is necessary during beginning, titration and monitoring of patients receiving medications for treatment of already proven diagnosis of HF (table 2).

Table 2

Frequent pathology occurring during laboratory examination in patients with HF

Pathology	Cause	Clinical significance
Increased serum creatinine level	Renal disease, ACE inhibitor, BAS, aldosterone antagonist.	To calculate GFR. To consider lowering of ACE inhibitor/BAS/aldosterone antagonist dose. To check potassium and blood urea nitrogen.
Anemia (13 g/dL in males, 12 g/dL in females)	Chronic HF, hemodilution, iron loss or poor utilization, renal failure, chronic disease.	Diagnostic search. To consider treatment.
Hyponatremia (<135 mmol/L)	Chronic HF, hemodilution, arginine-vasopressin excretion, diuretics.	To consider lowering of diuretics dose. Ultrafiltration, vasopressin antagonists.
Hypernatremia (>150 mmol/L)	Hyperkalemia. Dehydration.	To evaluate water consumption. Diagnostic search.
Hypokalemia (<3.5 mmol/L)	Diuretics, secondary aldosteronism.	Risk of arrhythmia. To consider potassium, ACE inhibitors/BAS/aldosterone antagonists use.
Hyperkalemia (>5.5 mmol/L)	Renal failure, potassium and ACE inhibitors use.	To stop treatment with potassium-sparing drugs (ACE inhibitors/BAS/aldosterone antagonists). To evaluate renal function and pH. Risk of bradycardia.
Hyperglycemia (>6.5 mmol/L)	Diabetes mellitus, insulin resistance.	To evaluate hydration, to treat glucose intolerance.
Hyperuricemia (>500 mcmmol/L)	Treatment with diuretics, gout, malignant tumor,	Allopurinol. Lowering of diuretics dosing.
BNP>400 pg/ml, NT-proBNP >2000 pg/ml	Increased stretching of ventricular wall.	Probable HF. Indications for echo. To consider treatment.
BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <400 pg/ml	Normal stretching of ventricular wall.	To reconsider diagnosis. HF is unlikely, in case it was not treated.
High albumins level (>45 g/L)	Dehydration, myeloma.	Rehydration.
Low albumins level (<30 g/L)	Inadequate nutrition, loss by kidneys.	Diagnostic search.
Increased transaminase levels	Impaired liver function. Right ventricular HF. Toxic influence of medications.	Diagnostic search. Liver congestion. To reconsider treatment.
Increased troponin levels	Myocyte necrosis, long-term ischemia, severe HF, myocarditis, sepsis, renal failure, PE	To evaluate increasing stage. (often insignificant increasing by severe HF). Coronary angiography. To decide a question on revascularization.

*Troponins.* It is necessary to take blood samples for troponins I and T while suspecting HF by a clinical picture of acute coronary syndrome (ACS). Increased

cardiac troponins levels indicate myocyte necrosis, so when there are any indications, it is necessary to consider possibility of revascularization and to perform necessary

diagnostic procedures. Increased troponins levels are revealed by acute myocarditis too. Insignificantly increased cardiac troponins levels are often observed by severe HF or during decompensation in patients without proven myocardial ischemia because of ACS or in such

situation, as sepsis. Increased troponins levels are a significant prognostic marker by HF, especially combined with increased natriuretic peptides. However, there is a minus; it is uninformative on early stages of HF (table 3).

Table 3

## Laboratory indices used for diagnostics of cardiovascular pathologies

Indices	Level in blood increases by:	Level in blood decreases by:
<b>LDH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myocardial infarction (in 24-32 h);</li> <li>- pulmonary infarction (in 24 h after initial pain);</li> <li>- congestive heart failure;</li> <li>- shock states;</li> <li>- hypoxias;</li> <li>- hypotensions;</li> <li>- renal infarction.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- specific reaction to the specific cytostatic chemotherapy.</li> </ul>
<b>CPK-MB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myocardial infarction;</li> <li>- severe myocarditis;</li> <li>- after an open surgery on the heart;</li> <li>- electrical defibrillation;</li> <li>- cardiomyopathies;</li> <li>- Duchenne muscular dystrophy;</li> <li>- poly-, dermatomyositis;</li> <li>- muscle injury;</li> <li>- myalgias;</li> <li>- malignant hyperthermia;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tumor metastases causing decrease of muscular mass;</li> <li>- treatment with corticosteroids;</li> <li>- alcoholic liver disease;</li> <li>- excessive ultraviolet radiation;</li> <li>- collagenoses.</li> </ul>
<b>Potassium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fast drug introduction;</li> <li>- massive hemolysis;</li> <li>- tissue ischemia;</li> <li>- shock states;</li> <li>- chronic renal failure;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lack of potassium supply (diets);</li> <li>- frequent vomiting;</li> <li>- profuse diarrheas;</li> <li>- Crohn's disease;</li> <li>- infusion of ACTH, cortisone, aldosterone, corticosteroids;</li> <li>- pancreatic tumors.</li> </ul>
<b>Sodium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypertonic dehydration;</li> <li>- desudation;</li> <li>- long-term dyspnea;</li> <li>- excessive introduction of sodium salts (hypertension).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vomiting, diarrhea;</li> <li>- acute adrenal insufficiency;</li> <li>- acute renal failure;</li> <li>- diuretic overdose.</li> </ul>
<b>CRP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MI (on the 2<sup>nd</sup> day);</li> <li>- transplant rejection;</li> <li>- connective tissue diseases;</li> <li>- extensivity of MI;</li> <li>- recurrent case of MI;</li> <li>- sepsis;</li> <li>- meningitis.</li> </ul>	
<b>Atherogenic coefficient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- atherosclerosis;</li> <li>- coronary heart disease;</li> <li>- cardiovascular diseases;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- decreased concentrations of lipoproteins in blood by right treatment.</li> </ul>
<b>Anti-MCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- rheumatoid arthritis;</li> <li>- other rheumatic diseases.</li> </ul>	
<b>Total cholesterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- coronary heart disease;</li> <li>- primary dyslipidemia;</li> <li>- secondary dyslipidemia;</li> <li>- bile duct obstruction;</li> <li>- high-fat and -cholesterol diet.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypo-, alpha-, beta-lipoproteinemias;</li> <li>- severe hepatocellular injuries;</li> <li>- chronic obstructive pulmonary diseases;</li> <li>- fasting;</li> <li>- chronic anemias.</li> </ul>
<b>HDL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyper-alpha-lipoproteinemia;</li> <li>- hyper-beta-lipoproteinemia;</li> <li>- chronic liver diseases;</li> <li>- treatment with insulin;</li> <li>- long-term physical exercises.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- familial hypo-alpha-lipoproteinemia;</li> <li>- familial hypertriglyceridemia;</li> <li>- Apo A-I and Apo C-III deficiency;</li> <li>- chronic kidney disease;</li> <li>- hepatocellular pathology, cholestasis.</li> </ul>
<b>LDL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- familial hypercholesterolemia (type IIa) ;</li> <li>- hyperlipoproteinemias IIb and III;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypolipoproteinemias;</li> <li>- beta-lipoproteinemias;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- high-cholesterol diet;</li> <li>- chronic renal failure.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperthyreosis;</li> <li>- chronic anemia;</li> <li>- acute sepsis;</li> <li>- inflammatory arthropathies;</li> <li>- chronic pulmonary diseases.</li> </ul>
<b>AST</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- acute myocardial infarction (in 6-12 h);</li> <li>- extensive liver necroses;</li> <li>- viral, toxic hepatitises;</li> <li>- myositis, myocarditis;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- azotemia;</li> <li>- chronic dialysis;</li> <li>- alcoholism.</li> </ul>
<b>ALT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myocardial infarction;</li> <li>- heart failure;</li> <li>- myositis;</li> <li>- myocarditis;</li> <li>- myodystrophy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- infections of the genitourinary tract;</li> <li>- alcoholic hepatitis.</li> </ul>
<b>Triglycerides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myocardial infarction;</li> <li>- atherosclerosis;</li> <li>- renal diseases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- malabsorption;</li> <li>- hyperthyroidism;</li> <li>- chronic obstructive pulmonary diseases.</li> </ul>
<b>Troponin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- myocardial infarction;</li> <li>- unstable angina;</li> <li>- myocardites;</li> <li>- myocardial injuries after angioplasty, bypass surgery.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tested in 12 h after pain syndrome;</li> </ul>
<b>D-dimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stroke;</li> <li>- DIC;</li> <li>- myocardial infarction;</li> <li>- arterial or venous thromboses;</li> <li>- renal, hepatic insufficiency;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lack of tissue plasminogen activator (tPA) at high plasminogen activator inhibitor (PAI-I) level;</li> <li>- small size of a blood clot;</li> <li>- testing its concentration in 6 h after the attack..</li> </ul>

In clinical practice, physicians often meet such concepts as «false-negative» and «false-positive» result, qualitative or semi-quantitative false result. This occurs in the first place because of wrong choice of the method for any marker testing. Therefore, for example, in order to perform monitoring of acute myocardial infarction, it is necessary to test troponin level only quantita-

tively, because only in this case it is seen how its numerical indices are changing on the treatment stages. The second and highly meaningful cause of false laboratory index is wrong preparation for collection by the patient. Most patients know that all samples have to be submitted in fasting state, but other conditions influencing their indices additionally are often unknown to them (table 4).

**Table 4**

**Factors that can negatively influence plausibility of laboratory indices submitted by the patient**

<b>Indices</b>	<b>Aim of examination</b>	<b>Factors that influence the result</b>
<b>LDH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prognosis of treatment;</li> <li>- late diagnostics of myocardial infarction;</li> <li>- diagnostics of necrosis spread;</li> <li>- diagnostics of anemias accompanied with hemolysis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcohol, caffeine, aspirin;</li> <li>- leukemia;</li> <li>- lymphoma;</li> <li>- hypothyroidism;</li> <li>- injuries, fractures;</li> <li>- megaloblastic anemia;</li> <li>- hyperthermia;</li> <li>- infectious mononucleosis</li> </ul>
<b>CPK-MB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of myocardial infarction;</li> <li>- cause specification of chest pain syndrome;</li> <li>- diagnostics of pulmonary embolism;</li> <li>- diagnostics of dermatomyosites on early stage.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hemolysis;</li> <li>- poisoning;</li> <li>- physical exercise;</li> <li>- amlodipines;</li> <li>- bisoprolol;</li> <li>- lidocaine;</li> <li>- hypothyroidism;</li> <li>- Reye syndrome;</li> <li>- PE, pulmonary edema;</li> <li>- injuries;</li> <li>- pregnancy.</li> </ul>
<b>Potassium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of cardiovascular pathology;</li> <li>- differential diagnostics of cardiac arrhythmia, arte-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- decomposing of tumors;</li> <li>- deep burns;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>rial hypertension;</li> <li>- monitoring of potassium levels by intake of diuretics and cardiac glycosides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- acidosis;</li> <li>- digoxin;</li> <li>- NSAIDs;</li> <li>- adrenal insufficiency.</li> </ul>
<b>Sodium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of GIT disorders: vomiting, diarrhea;</li> <li>- diagnostics of adrenal insufficiency.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ACTH;</li> <li>- anabolic steroids;</li> <li>- contraceptives;</li> <li>- hyperthermia;</li> <li>- significant dehydration.</li> </ul>
<b>CRP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of rheumatic diseases;</li> <li>- diagnostics of myocardial infarction;</li> <li>- evaluation of inflammation activity grade;</li> <li>- diagnostics of sepsis, meningitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- postsurgical complications;</li> <li>- secondary amyloidosis;</li> <li>- tuberculosis.</li> </ul>
<b>Atherogenic coefficient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluation of treatment of hyperlipoproteinemias.</li> </ul>	
<b>Anti-MCV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of rheumatic disorders.</li> </ul>	
<b>Total cholesterol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- monitoring of increased risk factors of coronary heart disease;</li> <li>- screening of primary and secondary dyslipidemia;</li> <li>- monitoring of treatment of dyslipidemias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hyperthyroidism;</li> <li>- myeloproliferative disorders;</li> <li>- acute inflammatory diseases, infections.</li> </ul>
<b>HDL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluation of coronary heart disease risk;</li> <li>- diagnostics of hyperproteinemias;</li> <li>- diagnostics of atherosclerosis, cardiovascular and liver diseases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contraceptives;</li> <li>- estrogens;</li> <li>- phenobarbital;</li> <li>- captopril;</li> <li>- furosemide;</li> <li>- nifedipine;</li> <li>- diabetes mellitus.</li> </ul>
<b>LDL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- differentiation of lipoproteinemias;</li> <li>- diagnostics of atherosclerosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- hypothyroidism;</li> <li>- nephritic syndrome;</li> <li>- diabetes mellitus;</li> <li>- anorexia;</li> <li>- pregnancy.</li> </ul>
<b>AST</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics and differential diagnostics of myocardial infarction;</li> <li>- differentiation of liver pathology.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- opioids;</li> <li>- pregnancy;</li> <li>- myodystrophies,</li> <li>- injuries;</li> <li>- hypothermia;</li> <li>- toxic hepatitises.</li> </ul>
<b>ALT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- monitoring of heart failure;</li> <li>- provement of MI;</li> <li>- diagnostics of myocarditis;</li> <li>- diagnostics of inflectional mononucleosis;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- severe burns;</li> <li>- shock states;</li> <li>- hepatitis, cyrrosis;</li> <li>- liver cancer;</li> <li>- acute pancreatitis;</li> <li>- toxicants;</li> </ul>
<b>Triglycerides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluation of atherosclerosis risk;</li> <li>- diagnostics of MI;</li> <li>- diagnostics of familial lipid storage diseases.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pancreatitis;</li> <li>- gout;</li> <li>- overeating;</li> <li>- obesity;</li> <li>- sedentary life-style;</li> <li>- pregnancy.</li> </ul>
<b>Troponin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- making of MI diagnosis;</li> <li>- specification of MI dynamics;</li> <li>- prognosis of MI;</li> <li>- specification of death risk by MI;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- injuries;</li> <li>- cardiac or renal decompensation;</li> <li>- pulmonary embolism;</li> <li>- acute stroke.</li> </ul>
<b>D-dimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diagnostics of thrombosis;</li> <li>- monitoring of thrombolytic therapy;</li> <li>- post-rehabilitation period of patients with stroke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- estrogens;</li> <li>- severe injuries;</li> <li>- pregnancy;</li> <li>- ovarian cancer;</li> <li>- plasmagene.</li> </ul>

Also, laboratory values may be influenced as by sharp overcooling or overheat (sauna, sun on the beach) the day before, wrong choice of time, day for submitting of hormone panel after 10:00 am for example, as well as intake of some medication groups (table 4).

**Neurohormonal markers.** HF is accompanied with increasing of various other neurohormonal markers (noradrenalin, renin, aldosterone, endothelin, arginine, and vasopressin). Nevertheless, it has no use in testing, and evaluation of neurohormonal activation for diagnostic or prognostic aim for each patient.

**Natriuretic peptides.** An important biomarker for diagnostics of HF and monitoring of patients with established chronic heart failure is testing of natriuretic peptides concentration in plasma.

Normal concentration has a high negative prognostic level in untreated patients and shows that HF is the least probable cause of symptoms in this case. This can play a significant role, especially for primary aid. A high level of natriuretic peptides that is observed regardless of optimal treatment indicates bad prognosis [3, 5].

Testing of brain natriuretic peptide (BNP) and its N-terminal fragment (NT-proBNP) was presented as means for diagnostics and management of HF (table 3). They increase in response to higher stretch of myocardial wall. In general, lower levels are seen in patients with preserved left ventricular systolic function. There is no precise limit for both natriuretic peptides used for diagnostics of HF in the intensive care unit. In relation to a long-term half-life of natriuretic peptides, sudden changes of LV filling pressure may not be presented with fast changes of peptide level. States that may show higher natriuretic peptide levels besides HF are LV hypertrophy, tachycardia, RV overload, myocardial ischemia, hypoxemia, renal dysfunction, old age, cirrhosis of the liver, sepsis, infection. Obesity and treatment may decrease the natriuretic peptide level (table 5).

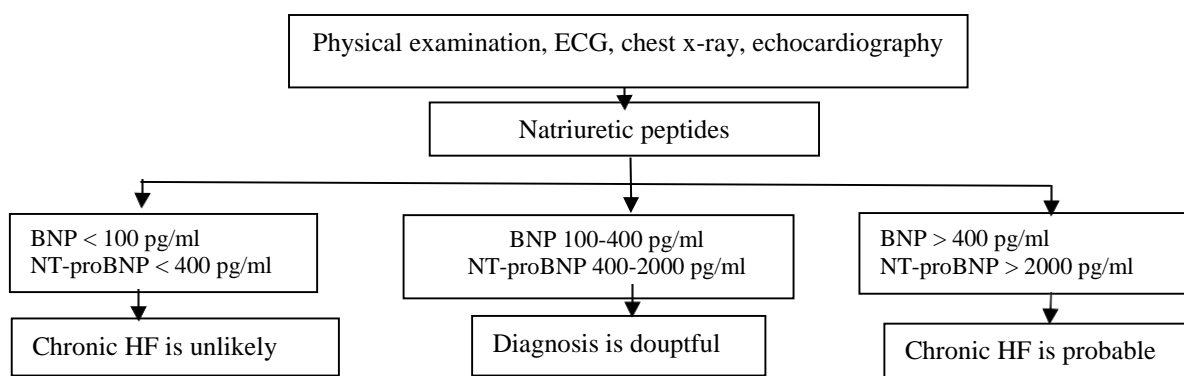
Leading cardiologists proposed for the practices a scheme of physician's actions, when untreated patients had presented HF symptoms for making of diagnosis (scheme 1).

Table 5

Evaluation	Diagnosis of HF	
	Proves in the presence	Denies in norm or in the absence
<b>Laboratory examinations</b>		
High BNP / NT-proBNP level	+++	+
Low/normal BNP / NT-proBNP level	+	+++
Hyponatremia	+	+
ST2	+++	+
CPK	+++	+
Insignificantly high troponin level	+	+

Scheme 1

The scheme for making a diagnosis of HF with testing of natriuretic peptides in untreated patients with symptoms indicating HF



There is evidence-proving effectiveness of natriuretic peptides use for diagnostics, dealing with question considering hospitalization/discharge and specification of individual prognosis, but there is lack of evidence about their use for monitoring and regulation of pharmacological therapy [2].

**Heart failure marker – ST2.** When natriuretic peptides react to myocyte stretch, then ST2 is a marker of

myocardial fibrosis and its remodeling. ST2 is an IL-33 receptor that releases by cardiomyocytes and fibroblasts.

Response of a healthy cardiac tissue to damage or mechanical stress includes production and binding of interleukin-33 (IL-33) with ST2L initializing cardioprotective signaling events for prevention of fibrosis, remodeling of the heart and heart failure (HF). sST2 blocks cardioprotective effect of IL-33 [9].

High concentration of circulating in blood ST2 indicates a high risk of adverse effects, hospitalization and even death not only for patients with HF, but also for patients with other CVD forms and in the population at large (table 6). Average normal ST2 concentration is 18 ng/ml; the concentration above 35 ng/ml indicates a

higher risk. Testing of ST2 in patients with HF may lessen risk of their second hospitalization and sudden death. The patients with ST2  $\geq$  35 ng/ml are administered special treatment that includes monitoring of the patient with administration of additional examinations and diagnostic procedures, medications [9 10].

Table 6

ST2 and NT-proBNP by risk stratification

Category	Mortality	Risk level HR (95% CI)	p
ST2 $\leq$ 35 ng/ml NT-proBNP $\leq$ median	9.0%	1	NA
ST2 $\leq$ 35 ng/ml NT-proBNP $>$ median	23.3%	2.87 (1.9-4.32)	$<$ 0.001
ST2 $>$ 35 ng/ml NT-proBNP $\leq$ median	22.2%	2.70 (1.25-5.84)	0.0115
ST2 $>$ 35 ng/ml NT-proBNP $>$ median	38.9%	5.59 (3.61-8.66)	$<$ 0.001

Note: Data were taken from an ambulatory cohort of patients with CHF (HF-ACTION trial, USA). Median value for NT-proBNP was 852 pg/ml. Follow-up of the trial was 4 years. (Felker M et al., in Press)

**Unique advantages of ST2 marker:**

1. It increases several years before cardiac events.
2. It does not depend on renal function.
3. It is a cardiac transplant rejection marker.

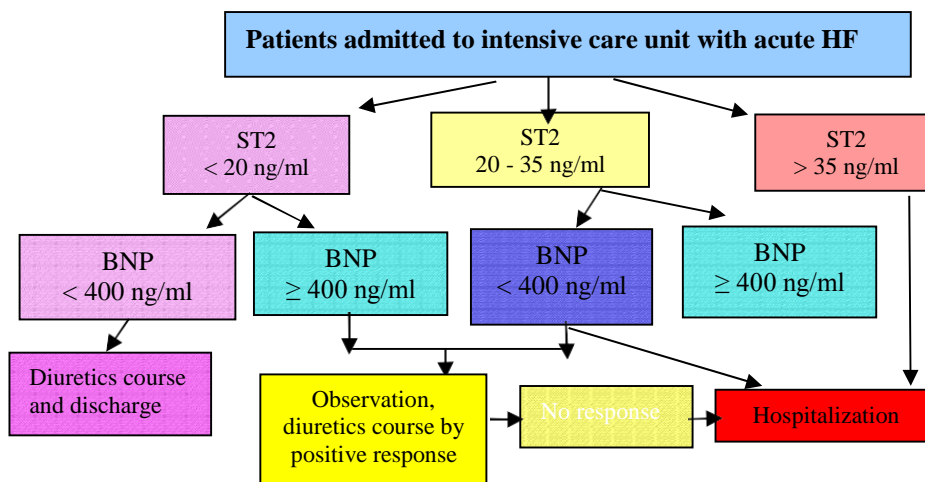
**Timely test and regular monitoring of ST2 level allows:**

1. To prevent heart failure.
2. To decrease second hospitalization risk during 30 days by 17.3 %.
3. To decrease sudden death risk during 30 days by 17.6 %.

ST2 testing by discharge allows decreasing significantly rehospitalization cases during 30 days. BNP level by ST2 $>$ 35 ng/ml may be as higher, as well as normal that can disorient physicians (scheme 2.).

Scheme 2

**Management of patients with heart failure.**



According to statistics:

- patients with HF have significantly increased morbidity and mortality rate after the discharge from the hospital (40% of patients die during the 1<sup>st</sup> year after the discharge from the hospital);
- second hospitalization of patients with acute decompensate heart failure (ACHF) is 25% during 30

days and 70% during 1 year and significantly correlates with increased mortality rate during the 1<sup>st</sup> year.

Back in 1933, Sir Thomas Lewis wrote in his book about cardiac diseases : «The very essence of cardiovascular practice is the early detection of heart failure» [15]. After all, the second hospitalization and early complications may be avoided providing development of evaluation methods and choice of therapy for patients

with HF. One of such methods is an early heart failure marker ST2.

#### Conclusions:

1. As ST2 does not depend on such factors like BMI, gender, age, smoking status, comorbid pathologies (mainly liver dysfunction), it may be one of the «strongest» prognostic HF markers.
2. Introduction of ST2 into routine practice will allow decreasing significantly expenses of the hospitals (decreasing amount of second hospitalizations, unnecessary drug withdrawal etc.) and improving life quality of the patients with HF (decreasing progress speed of HF).
3. Based on stated above we can precisely tell that the earliest diagnostic marker of heart failure is ST2 marker.
4. Only complex examination can show a complete characteristics of myocardium functional state, so combined use of several HF markers is most acknowledged in the whole world, precisely the multimarker model – NP + ST2 (TnI).

#### References:

1. Voronkov LH, Parascheniuk LP. Peryferychna miopatiya yak terapevtychna «mishen» pry khronichnyi sertsevyi nedostatnosti. Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany. 2017; 2:47-53.
2. Rekomendatsiyi z diahnozyky ta likuvannia hostroyi ta khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti Yevropeyskoho Tovarystva Kardiologiv. Dosvid ta dokazy. 2008; 8(54):19-28.
3. Kishkun AA. Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. P.760.
4. Seredyuk NM, Kuryliv HM. Korektsiya klinichnykh proyaviv khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti u khvorykh iz perenesenym infarktomyokarda. Galician Medical Journal. 2013, May; 2(20):105-8.
5. Titov VN. Laboratornye i instrumentalnye issledovaniya v diagnostike: Spravochnik. Moscow; GEOTAR-MED; 2004. P.960.
6. WHO [Internet]. Geneva: WHO; c2005-2019. WHO Mortality Database [cited 2019 Feb 6]; [about 1 screen]. Available from: [http://www.who.int/healthinfo/mortality\\_data/en](http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en)
7. World Heart Federation [Internet]. Geneva: WHF; 2017. World Heart Day [cited 2019 Feb 6]; [about 6 screens]. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/world-heart-day/resources>.
8. State Statistics Service of Ukraine. Healthcare. [Internet]. Kyiv: State Statistics Service of Ukraine; 2016 [updated 2017 Jul 12; cited 2019 Feb 6]. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
9. Zhyvy sertsem [Internet]. Kyiv: Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery; c2005-2018. Zhyvy sertsem [cited 2019 Jan 14]; [about 2 screens]. Available from: <http://zhyvy-sercem.com.ua>.
10. Huang J, Yang J, Zhang J. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. Chin J Cardiol. 2014, feb; 42(2):98-122.
11. Mueller-Hennessen M, Sigl J, Fuhrmann Jc, Witt H, Reszka R, Schmitz O, et al. Metabolic profiles in heart failure due to non-ischemic cardiomyopathy at rest and under exercise. Esc heart fail. 2017 may; 4(2):178-189.

12. Maeyer C, Beckers P, Vrints CJ, Conraads VJ. Exercise training in chronic heart failure. Ther Adv Chronic Dis. 2013, May; 4(3):105-117.

13. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Adipose composition and heart failure prognosis. J Am Coll Cardiol 2017; 70:2750-1.

14. Haas M, Zugck C, Kubler W. Der 6-minuten-gehtest: eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? Zeitschrift für Kardiologie. 2000, Feb; 2(89):72-80.

15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016, Jul 14; 37(27):2129-2200.

УДК 616-072+616.12-008.46

#### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА РАННЬОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Н.Б. Тимочко

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-5319-5468,  
e-mail: dr.ntymochko@gmail.com*

**Резюме.** Багато захворювань серцево-судинної системи потребують саме своєчасної діагностики, щоб запобігти гострих та хронічних патологічних процесів і ускладнень. У статті представлені лабораторні показники та маркери, використання яких допомагає сучасному лікарю правильно та своєчасно поставити діагноз, спрогнозувати виникнення у пацієнтів хворіб та моніторингу лікування такого діагнозу як серцева недостатність. Існують докази, що підтверджують ефективність використання натрійуретичних пептидів для діагностики, вирішення питання щодо госпіталізації / виписки і визначення індивідуального прогнозу, а от доказів щодо їх застосування для спостереження та регулювання медикаментозної терапії бракує. Відповідь здорової серцевої тканини на пошкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування інтерлейкіну-33 (IL-33) з ST2L, запускаючи кардіозахисний сигнальний каскад запобігання фіброзу, ремоделювання серця та серцевої недостатності (CH). sST2 блокує кардіопротективним ефект IL-33. Визначення ST2 при виписці дозволяє суттєво скоротити випадки регоспіталізації протягом 30 днів. Рівень BNP при ST2 >35 нг/мл як підвищеним, так і нормальним, що може вестись в оману лікарів.

Оскільки ST2 не залежить від таких факторів як ІМТ, стать, вік, статус паління, наявність супутніх патологій, він може бути одним із найбільш «сильних» прогностичних маркерів CH. Введення

ST2 в рутинну практику дозволить суттєво скоротити видатки лікарень (зниження кількості повторних госпіталізацій, відміна непотрібних препаратів тощо) і підвищити якість життя пацієнтів з СН (знизити швидкість прогресування СН). На основі вище зазначеного, можна точно сказати, що найбільш раннім діагностичним маркером серцевої недостатності є маркер - ST2.

**Ключові слова:** лабораторні методи діагностики, серцева недостатність, маркер серцевої недостатності, ST-2.

УДК 616-072+616.12-008.46

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА РАННЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.Б. Тимочко

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства,*

*г. Ивано-Франковск, Украина,*

*ORCID ID: 0000-0002-5319-5468,*

*e-mail: dr.ntymochko@gmail.com*

**Резюме.** Многие заболевания сердечно-сосудистой системы нуждаются именно в своевременной диагностике, чтобы предотвратить возникновение острых и хронических патологических процессов и осложнений. В статье представлены лабораторные показатели и маркеры, использование которых помогает современному врачу правильно и своевременно поставить диагноз, спрогнозировать возникновения у пациентов болезней и мониторинга лечения

такого диагноза, как сердечная недостаточность. Существуют доказательства, подтверждающие эффективность использования натрийуретических пептидов для диагностики, решения вопроса о госпитализации / выписки и определения индивидуального прогноза, а вот доказательств их применения для наблюдения и регулирования медикаментозной терапии не хватает. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывания интерлейкина-33 (IL-33) с ST2L, запуская кардиозащитный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и сердечной недостаточности (СН). sST2 блокирует кардиопротективным эффект IL-33. Определение ST2 при выписке позволяет существенно сократить случаи регоспитализации в течение 30 дней. Уровень BNP при ST2 >35 нг / мл как повышенным, так и нормальным, что может ввести в заблуждение врачей.

Поскольку ST2 не зависит от таких факторов как ИМТ, пол, возраст, статус курения, наличие сопутствующих патологий, он может быть одним из самых «сильных» прогностических маркеров СН. Введение ST2 в рутинную практику позволит существенно сократить расходы больниц (снижение количества повторных госпитализаций, отмена ненужных препаратов и т.д.) и повысить качество жизни пациентов с СН (снизить скорость прогрессирования СН). На основе выше сказанного, можно точно сказать, что самым ранним диагностическим маркером сердечной недостаточности является маркер - ST2.

**Ключевые слова:** лабораторные методы диагностики, сердечная недостаточность, маркер сердечной недостаточности, ST-2.

Стаття надійшла в редакцію 09.03.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.123.  
УДК 616.831:615.841

## МИКРОПОЛЯРИЗАЦИЯ - ЭФФЕКТИВНЫЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Е.В. Яценко

*Институт физиологии им. А. А. Богомольца Национальной академии наук Украины, «Неврологическая клиника доктора Яценко», г. Киев, Украина, ORCID ID: 0000-0002-2924-539X, e-mail: yatsenkokater@gmail.com*

**Резюме.** Органические поражения головного мозга у детей являются одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в современной педиатрии и неврологии. До сих пор ведется поиск эффективных методов коррекции поврежденных функций ЦНС. Этот обзор посвящен современным взглядам на проблему органических поражений головного мозга у детей и анализу возможности применения неинвазивного метода нейростимуляции – микрополяризации – в комплексном лечении детей с органическими поражениями головного мозга. Материалом для исследования послужили современные отечественные и зарубежные научные источники по вопросам этиологии и патогенеза органических поражений головного мозга у детей, а также собственные клинические наблюдения с использованием методов электроэнцефлографии, транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга на базе «Неврологической клиники доктора Яценко», г. Киев. Результаты современных исследований раскрывают ряд направлений и возможностей для коррекции и лечения органических поражений головного мозга у детей. Одним из перспективных и эффективных методов лечения может быть транскраниальная микрополяризация. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что комплексная терапия с использованием транскраниальной микрополяризации положительно влияет на показатели мозговой гемодинамики и улучшает электроэнцефалографическую картину у детей с органическими поражениями головного мозга. Полученные данные дают основания утверждать, что включение в комплексное лечение детей с органическими поражениями головного мозга метода транскраниальной микрополяризации увеличивает эффективность лечения и положительно влияет на клиническое течение заболевания.

**Ключевые слова:** транскраниальная микрополяризация, органические поражения головного мозга.

### **Вступление и обоснование исследований.**

Одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной педиатрии и неврологии являются органические поражения головного мозга новорожденных, поскольку именно благодаря этим пациентам увеличивается количество детей с ограниченными возможностями. Органические поражения мозга у детей чаще всего связаны с перинатальным повреждением головного мозга. Это целая группа патологических состояний, вызванных негативным воздействием неблагоприятных факторов на плод или уже новорожденного ребенка [15].

Высокий уровень пластичности головного мозга у новорожденного позволяет в большинстве случаев преодолеть эти патологические изменения, поэтому часто у ребенка не остается никаких симптомов после такого поражения. Но в некоторых случаях остаются резидуальные явления, которые могут быть преходящими или перерасти в более тяжелую патологию – ДЦП, гипоксически-ишемическую энцефалопатию, эпилепсию и другие [15].

*Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ПГИЭ)* – поражение головного мозга, вызванное недостаточным поступлением кислорода в нервную ткань, которое связано как со снижением содержания кислорода в артериальной крови, так и

с уменьшением мозгового кровообращения [13]. Это приводит к развитию таких патологических процессов в ишемизированной ткани мозга, как глутамат-кальциевая эксайтотоксичность, оксидативный стресс и воспаление. Такие неблагоприятные процессы в мозге новорожденного влияют на дальнейшее развитие ребенка и приводят к тяжелым неврологическим дефектам, таким как двигательные расстройства, умственная недостаточность, трудности в обучении, речевые нарушения и другие [2].

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, как правило, клинически проявляется в первые дни жизни новорожденного и может быть охарактеризована сложностью инициирования и поддержки дыхания, нестабильностью температуры тела, изменением мышечного тонуса, угнетением физиологических рефлексов и изменением уровня сознания [2]. ПГИЭ является причиной судорог, которые имеют различный характер.

*Детский церебральный паралич (ДЦП)* определяется как группа хронических нарушений развития движений и положений тела, вызывающих ограничения активности, которые вызваны непрогрессирующим поражением мозга развивающегося плода или новорожденного. Моторные нарушения при церебральных параличах часто сопровождаются наруше-

ниями чувствительности, когнитивных и коммуникативных функций, эпилепсией и вторичными мышечно-скелетными нарушениями [5]. Проблемой церебральных параличей занимались многие исследователи, но она и в настоящее время занимает одно из важных мест в неврологии детского возраста.

Существующие методы восстановления физиологических функций при ДЦП направлены на стимуляцию процессов физиологической регенерации тех клеток головного мозга, которые сохраняют возможность дальнейшей дифференциации. В настоящее время существует достаточное количество современных эффективных медикаментозных и физиотерапевтических методов для оказания помощи при ДЦП [5]. Однако, в связи с разнообразием клинических проявлений ДЦП, наличием трудностей в разработке методов диагностики и лечения в остром периоде и долговременной реабилитации в последующие годы жизни и высоким процентом инвалидности, лечения этой болезни остается весьма проблематичным вопросом.

*Эпилепсия* является распространенной неврологической патологией и достаточно часто случается в детском и подростковом возрасте. Симптоматическая эпилепсия проявляется повторными приступами с нарушением двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, которые возникают вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга [1]. Международная противозепилептическая лига (International League Against Epilepsy – ILAE) дает такое определение эпилепсии: "Хроническое состояние мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к генерации эпилептических припадков, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния». Диагноз «эпилепсия» требует наличия хотя бы одного эпилептического припадков [8]. По очагу возникновения эпилептические припадков делятся на фокальные и генерализованные. Фокальный эпилептический припадок определяется как припадок, при котором эпилептический разряд начинается в локализованных областях коры, то есть имеется один или несколько очагов эпилептической активности. Возможно также распространение на соседние зоны или переход на контралатеральное полушарие. Генерализованный эпилептический припадок определяется как припадок, возникающий в некоторой области головного мозга, с быстрым распространением и билатеральным вовлечением коры головного мозга [8]. Разные типы эпилепсии обусловлены различными причинами. Поэтому сложно предоставить точную оценку заболеваемости и распространенности этого неврологического расстройства.

Две трети больных с активной формой эпилепсии контролируют свое состояние с помощью противозепилептических препаратов, обладающих широким спектром побочных эффектов [1]. Другой подход – нейрохирургическое лечение эпилепсии, которое также в основном имеет негативные последствия [9]. Поэтому до сих пор продолжается поиск оптимального метода лечения, которое бы улучшало общее состояние больного эпилепсией, а также по-

могло минимизировать другие, часто вредные, последствия для социальной адаптации такого ребенка.

Перспективным направлением коррекции морфо-функционального состояния ЦНС ребенка при различных органических поражениях головного мозга может быть применение комплексной терапии с использованием неинвазивных инструментальных методов нейростимуляции головного мозга. Особый интерес для лечения различных неврологических расстройств представляет такой терапевтический подход, как микрополяризация [16].

Микрополяризация – это неинвазивный и безопасный лечебный метод, позволяющий изменять функциональное состояние различных звеньев ЦНС под действием малого постоянного тока (до 1 мА) [14]. Существует два вида микрополяризации: транскраниальная, во время которой электроды накладывают на определенные проекции корковых структур головного мозга, и трансвертебральная, когда электроды применяют в сегментарных проекциях спинного мозга [12, 14]. Направленность влияния микрополяризации достигается благодаря использованию малых площадей (100-600 мм<sup>2</sup>) электродов. Микрополяризация может быть использована как отдельный терапевтический метод, так и в сочетании со стандартной физиотерапией для коррекции возбудимости коры головного мозга и улучшения двигательной активности у пациентов с различными неврологическими расстройствами [3]. Силу постоянного тока, используемую при микрополяризации, можно сравнить с биопотенциалами нейронов, и было показано, что транскраниальная микрополяризация (ТМП) интенсивностью 1 мА в течение 10 мин не вызывает патологических осцилляций и эпилептиформной активности у детей, и, таким образом, может быть использована как метод лечения в педиатрической практике [11].

**Цель исследования.** Проанализировать современные взгляды на проблему органических поражений головного мозга у детей и возможность применения неинвазивного метода нейростимуляции – микрополяризации – в комплексном лечении детей с органическими поражениями головного мозга.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили современные отечественные и зарубежные научные источники по вопросам этиологии и патогенеза органических поражений головного мозга у детей, а также собственные клинические наблюдения с использованием методов электроэнцефалографии, транскраниальной доплерографии сосудов головного мозга на базе «Неврологической клиники доктора Яценко», г. Киев.

**Результаты исследования.** В наших исследованиях мы показали, что добавление метода транскраниальной микрополяризации в комплексном лечении детей, больных ДЦП, повышает эффективность лечения, а также может положительно влиять на клиническое течение заболевания [19]. После лечения детей в рамках общей картины формирования возрастных паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) наблюдалась направленная положительная динамика фоновой биоэлектрической активности мозга у 76,2% пациентов основной группы, которым на фоне базис-

ной терапии дополнительно проводили курс транскраниальной микрополяризации (ТМП), в сравнении с 25,0 % детей в группе сравнения. Общие изменения касались стабилизации возрастных прекурсов центрального и альфа-ритмов, и наблюдалась тенденция к уменьшению структурной дезорганизации и диффузного замедления ЭЭГ при отсутствии увеличения пароксизмальной активности и межполушарной асимметрии [19]. У больных основной группы спектральная плотность мощности (СПМ) альфаритма статистически достоверно увеличилась на 24,1%, тогда как в группе сравнения нарастания СПМ альфаритма было только 11,4% [19].

Также нами был продемонстрирован положительный эффект применения ТМП у детей, больных симптоматической эпилепсией [17]. Мы показали, что использование ТМП в комплексном лечении больных симптоматической эпилепсией улучшает показатели мозговой гемодинамики у 84% лиц, в отличие от 58% в группе сравнения [17]. У детей основной группы, которые проходили комплексное лечение с применением ТМП, высокая скорость кровообращения по базилярной артерии (БА) статистически достоверно уменьшилась на 20,5%. Также у детей основной группы достоверно уменьшались высокие скорости кровообращения по средней (СМА) и передней (ПМА) мозговых артериях (на 17,2 и 7,9% соответственно) [17]. Положительную динамику этого показателя отмечали и у пациентов группы сравнения, но она не была статистически достоверной. После проведения курса ТМП наблюдали статистически достоверное возрастание низких скоростей кровотока по БА, СМА и ПМА (25,1, 20,9, 10,2% соответственно). У детей группы сравнения также была положительная динамика этих паттернов транскраниальной доплерографии, но статистически достоверно возросла скорость кровообращения только по СМА (12,7%) [17].

Комплексная терапия с использованием транскраниальной микрополяризации также улучшает показатели мозговой гемодинамики и положительно влияет на клиническое течение заболевания у пациентов с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией (ПГИЭ) [18]. Положительная динамика паттернов транскраниальной доплерографии у детей с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией под влиянием лечения отображалась в компенсации мозгового кровообращения, исчезновении вазоспазмов различной степени, нормализации тонуса магистральных сосудов головы, уменьшении коэффициента асимметрии кровотока по средним и передним мозговым артериям. После проведения комплексного лечения с применением транскраниальной микрополяризации отмечено статистически достоверное уменьшение средних высоких и увеличение средних низких линейных скоростей кровотока по БА, СМА, и ПМА [18].

**Обсуждение результатов.** Наблюдаемые нами изменения электроэнцефалографической картины у детей с ДЦП после комплексного лечения с добавлением метода ТМП свидетельствуют о положительном развитии функциональной организации головного мозга, что создает более благоприятные

условия для реализации психофизиологических функций в данной группе пациентов. Было также показано, что во время процедуры транскраниальной микрополяризации повышается нейронная активность как в зонах действия постоянного тока, так и в участках, которые непосредственно не подвергались воздействию тока [6]. Однако выраженность функциональных изменений в отдаленных структурах неодинакова и зависит прежде всего от участка коры головного мозга, на который направлено воздействие, его исходного и измененного в ходе микрополяризации функционального состояния и от силы тока. Повышение нейронной активности сопровождается увеличением возбудимости в этих участках мозга и соответствующими изменениями их метаболической активности. Показано, что действие микрополяризации вызывает положительные ультраструктурные изменения как самих нейронов, так и синаптического аппарата и глиальных клеток. Отмечено также ускорение процессов регенерации и восстановления нейронной цитоархитектоники [6].

Улучшение показателей электроэнцефалографии у детей, больных симптоматической эпилепсией, после прохождения курса ТМП может быть объяснено тем фактом, что микрополяризация способна существенно влиять на обмен ионов кальция, а также генерацию и аккумуляцию цАМФ, которые играют важную роль в эпилептогенезе [8].

Часто основным фактором возникновения эпилепсии у детей является недостаточное кровообращение, которое приводит к гипоксии нервной ткани [8]. Уникальной особенностью мозгового кровообращения является тесная структурная и функциональная связь между кровеносными сосудами, нейронами и глиальными клетками [7]. Известно, что астроциты играют важную роль в регулировании мозгового кровообращения [10]. Таким образом, принимая во внимание тесную взаимосвязь активности нейронов и мозгового кровообращения, ТМП может влиять на гемодинамику, увеличивая перфузию мозга. Изменения показателей транскраниальной доплерографии на фоне лечения могут быть следствием нормализации мозгового кровообращения, увеличением капилляризации, активацией обоих отделов вегетативной нервной системы (с преобладанием влияния на симпатический отдел) [4].

#### **Выводы:**

1. Применение транскраниальной микрополяризации у детей с органическими поражениями головного мозга способствует улучшению электроэнцефалографической картины и показателей мозговой гемодинамики.
2. Полученные данные дают основания утверждать, что включение в комплексное лечение детей с органическими поражениями головного мозга метода транскраниальной микрополяризации увеличивает эффективность лечения и положительно влияет на клиническое течение заболевания.

**References:**

1. Bank AM, Bazil CW. Emergency management of epilepsy and seizures. *Semin Neurol.* 2019; Feb, 39(1):73-81.
2. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: A review for the clinician. *JAMA Pediatr.* 2015; Apr, 169(4):397-403.
3. Gillick B, Menk J, Mueller B, Meekins G, Krach LE, Feyma T, et al. Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation/constraint-induced movement therapy in children and young adults with hemiparesis: study protocol. *BMC Pediatr.* 2015; Nov, 12; 15:178.
4. Giovannella M, Ibañez D, Gregori-Pla C, Kacprzak M, Mitjà G, Ruffini G, et al. Concurrent measurement of cerebral hemodynamics and electroencephalography during transcranial direct current stimulation. *Neurophotonics.* 2018; Jan, 5(1):015001.
5. Hallman-Cooper JL, Scott A. *Cerebral Palsy.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019; Feb. P.18.
6. Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, Kaye HL, Oberman LM, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; Feb, 17(2):11.
7. Huang L, Nakamura Y, Lo EH, Hayakawa K. Astrocyte signaling in the neurovascular unit after central nervous system injury. *Int J Mol Sci.* 2019; Jan, 11; 20(2). pii: E282.
8. Jehi L. The epileptogenic zone: concept and definition. *Epilepsy Curr.* 2018; Jan-Feb, 18(1):12-16.
9. Krishnaiah B, Ramaratnam S, Ranganathan LN. Subpial transection surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; Nov 1; 11:CD008153.
10. Mishra AJ. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature. *J Physiol.* 2017; Mar, 15; 595(6):1885-1902.
11. Moliadze V, Andreas S, Lyzhko E, Schmanke T, Gurashvili T, Freitag CM, et al. Ten minutes of 1 mA transcranial direct current stimulation was well tolerated by children and adolescents: Self-reports and resting state EEG analysis. *Brain Res Bull.* 2015; Oct, 119(Pt A):25-33.
12. Powell ES, Carrico C, Raithatha R, Salyers E, Ward A, Sawaki L. Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury: A case study. *NeuroRehabilitation.* 2016; 38(1):27-35.
13. Shetty J. Neonatal seizures in hypoxic-ischaemic encephalopathy-risks and benefits of anticonvulsant therapy. *Dev Med Child Neurol.* 2015; Apr, 57(3):40-3.
14. Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of transcranial direct current stimulation. *J ECT.* 2018; Sep, 34(3):144-152.
15. Sychova MA, Sergeeva IG, Tulupov AA. *Organicheskie porazheniya golovnogo mozga.* Novosibirsk: RITs NGU; 2015. P.32.
16. Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai YA, Tang SC, Kawakami M, Mizuno K, et al. The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury. *Exp Brain Res.* 2016; Jun, 234(6):1469-78.
17. Yatsenko KV. Mozkova hemodynamika i elektroentsefalograma u khvorykh na symptomatychnu epilepsiyu pry kompleksnomu likuvanni z vykorystanniam transkraniialnoi mikropolyaryzatsii. *Fiziol Zh.* 2018; 64(1):52-8.
18. Yatsenko KV. Vplyv transkraniialnoi mikropolyaryzatsii na mozkovu gemodynamiku u patsientiv z perynatalnoyu hipoksychno-ishemichnoyu entsefalopatieyu. *Achiev clin exp med.* 2018; 3:151-6.
19. Yatsenko KV, Nadonenko OM. Dynamika elektroentsefalografichnykh pokaznykiv u patsientiv, khvorykh na dytyachii tserebralnyi paralich, pid vplyvom kompleksnogo likuvannya z vykorystanniam metodu transkraniialnoi mikropolyaryzatsii. *Achiev clin exp med.* 2017; 2:101-7.

УДК 616.831: 615.841

**МІКРОПОЛЯРИЗАЦІЯ – ЕФЕКТИВНИЙ НЕІНВАЗИВНИЙ МЕТОД НЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ ПРИ ОРГАНІЧНИХ УРАЖЕННЯХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДІТЕЙ**

К.В. Яценко

*Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця  
Національної академії наук України,  
«Неврологічна клініка доктора Яценко»,  
м. Київ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-2924-539X,  
e-mail: yatsenkokater@gmail.com*

**Резюме.** Органічні ураження головного мозку у дітей є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем у сучасній педіатрії та неврології. До цього часу ведеться пошук ефективних методів корекції пошкоджених функцій ЦНС. Цей огляд присвячений сучасним поглядам на проблему органічних уражень головного мозку у дітей та аналізу можливості застосування неінвазивного методу нейростимуляції – мікрополяризації – у комплексному лікуванні дітей з органічними ураженнями головного мозку. Матеріалом для дослідження слугували сучасні вітчизняні та зарубіжні наукові джерела з питань етіології і патогенезу органічних уражень головного мозку у дітей, а також власні клінічні спостереження з використанням методів електроенцефалографії, транскраніальної доплерографії судин головного мозку на базі «Неврологічної клініки доктора Яценко», м. Київ. Результати сучасних досліджень розкривають ряд напрямків і можливостей для корекції і лікування органічних уражень головного мозку у дітей. Одним із перспективних і ефективних методів лікування може бути транскраніальна мікрополяризація. Результати наших досліджень свідчать про те, що комплексна терапія з використанням транскраніальної мікрополяризації позитивно впливає на показники мозкової гемодинаміки і покращує електроенцефалографічну картину у дітей з органічними ураженнями головного мозку. Отримані дані дають підстави стверджувати, що включення в комплексне лікування дітей з органічними ураженнями головного мозку методу транскраніальної мікрополяризації збільшує ефективність

лікування і позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання.

**Ключові слова:** транскраніальна мікрополяризація, органічні ураження головного мозку.

UDC 616.831: 615.841

**DIRECT CURRENT STIMULATION IS AN EFFECTIVE NON-INVASIVE METHOD OF NEUROSTIMULATION IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ORGANIC BRAIN DISEASE**

K.V. Yatsenko

*Bogomoletz Institute of Physiology of NAS of Ukraine,  
"Neurological clinic of doctor Yatsenko",  
Kyiv, Ukraine  
ORCID ID: 0000-0002-2924-539X,  
e-mail: yatsenkokater@gmail.com*

**Abstract.** Organic brain disease in children is one of the most significant medical and social problems in modern pediatrics and neurology. This disease in children is most often associated with perinatal brain damage. This is a whole group of pathological conditions caused by the negative impact of adverse factors on the fetus or already a newborn child. The high level of plasticity of the brain in a newborn allows in most cases to overcome these pathological changes, therefore often the child does not have any symptoms after such a lesion. But in some cases, residual effects remain that may be transient or develop into more severe pathology - cerebral palsy, hypoxic-ischemic encephalopathy, epilepsy and other. A search for effective methods of restoration of injured central nervous system functions is still underway. This review reveals modern views on the problem of organic brain disease in children and to the analysis of the possibility of including of a non-invasive neurostimulation method - direct current stimulation - in the complex treatment of children with organic brain disease. Transcranial direct current stimulation is a form of neurostimulation that allows changing the functional state of various parts of the CNS under the action of a low direct current (up to 1 mA). The

directional influence of current stimulation is achieved with small areas (100-600 mm<sup>2</sup>) of electrodes. Direct current stimulation can be used as a separate therapeutic method, or in combination with standard physiotherapy to correct the excitability of the cerebral cortex and improve motor activity in patients with various neurological disorders. The direct current power used in transcranial direct current stimulation can be compared with the biopotentials of neurons, and it has been shown that transcranial direct current stimulation with an intensity of 1 mA for 10 minutes does not cause pathological oscillations and epileptiform activity in children, and thus can be used at pediatric treatment. The goal of the study was to analyze modern views on the problem of organic brain lesions in children and the possibility of using a non-invasive neurostimulation method - transcranial direct current stimulation - in the complex treatment of children with organic brain lesions. Modern domestic and foreign scientific sources on the etiology and pathogenesis of organic brain disease in children, as well as own clinical observations using methods of electroencephalography, transcranial Doppler ultrasonography of cerebral vessels based on the "Neurological Clinic of Dr. Yatsenko" (Kyiv, Ukraine) was the material for the study. The results of modern research reveal a number of areas and opportunities for the correction and treatment of organic brain disease in children. The results of our study indicate that complex therapy using the transcranial direct current stimulation in children with organic brain disease had a marked improvement in the electroencephalographic pattern. In addition, transcranial direct current stimulation significantly reduced the high mean cerebral blood flow velocity per cycle in the basilar artery, middle and anterior cerebral arteries; in the comparison group, no statistically significant positive dynamics was observed. The findings suggest that the inclusion the method of transcranial direct current stimulation to the complex treatment of patients with organic brain disease improves the effectiveness of treatment and may positively influence the clinical course of the disease.

**Keywords:** direct current stimulation, organic brain disease.

Стаття надійшла в редакцію 20.03.2019 р.

**МЕДИЧНА ОСВІТА**DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.128.  
УДК 616.351-006-022-089**ЗНАЧЕННЯ ПРАКТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ В ОРГАНІЗАЦІЇ НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ  
СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ОНКОЛОГІЇ**

В.В. Голотюк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,  
e-mail: golotiuk1@gmail.com*

**Резюме.** Представлено напрямки вдосконалення навчальних технологій забезпечення навчального процесу студентів на кафедрі онкології з акцентом на практичну складову, що сприяє інтенсифікації та оптимізації їх навчання, підвищує продуктивність занять, активізує пізнавальну діяльність студентів, робить заняття більш доступними і цікавими. Значно покращити знання матеріалу та підвищити ефективність оволодіння практичними навичками дозволяє індивідуальний підхід до кожного студента із регулярним розбором та обговоренням з викладачем клінічних випадків конкретних онкологічних хворих. Практична складова є однією з провідних ланок ефективної педагогічної роботи зі студентами по дисципліні «Онкологія». Вдосконалення практичних навичок під час роботи з пацієнтами з обов'язковим наступним обговоренням результатів мають надзвичайну цінність. Для подальшого підвищення ефективності навчання та для більш ефективного засвоєння матеріалу під час проведення заняття зі студентами потрібно стимулювати різнобічну роботу студентів, пов'язану із засвоєнням методів скринінгу злоякісних захворювань, ранньої діагностики та принципів онкологічної настороженості.

Поява нових методів діагностики і лікування, сучасних міжнародних стандартів та інформаційних технологій, інтеграція точних наук у медицину диктують необхідність підготовки всебічно розвинутих спеціалістів, які мають творчий підхід до вирішення завдань практичної медицини. Впровадження інноваційних технологій у процес навчання з акцентом на практичну складову сприяє інтенсифікації та оптимізації навчального процесу, підвищує продуктивність занять, активізує навчально-пізнавальну діяльність студентів, робить заняття більш доступними і цікавими.

**Ключові слова:** індивідуальний підхід, практичні навички, навчальний процес, оцінювання знань.

**Вступ.** Надання допомоги хворим на рак залишається важливою проблемою для системи охорони здоров'я населення України. З кожним роком зростають показники захворюваності на злоякісні новоутворення, при цьому середній вік тих, хто захворів вперше, знижується, захоплюючи все ширші маси працездатного населення [1]. Найбільш актуальними для вирішення цієї проблеми є своєчасні та якісні діагностика і проведення спеціального лікування, що сприяють збільшенню показників виживання хворих на рак. Важливим також є широке впровадження заходів первинної та вторинної профілактики раку, які дозволяють дещо зменшити захворюваність на популяційному рівні. Проте на даний час методи індивідуальної профілактики всебічно не розроблені і дозволяють лише знизити рівень захворюваності на окремі форми раку. Більш успішно розвиваються методи ранньої доклінічної діагностики онкозахворювань, існують і пропагуються методи скринінгу найбільш поширених форм раку, однак їх впровадження вимагає матеріальних витрат та істотної зміни «менталітету» населення та лікарів. Активно на даний час розвиваються і методи лікування раку, особливо на ранніх стадіях захворювання. Обґрунтовано вважається, що більшість пухлин розвиваються

на тлі тривалих диспластичних передракових захворювань, у зв'язку з чим пропонується оперувати облігатний передрак, що дозволяє уникнути розвитку раку і забезпечити повне одужання більшості пацієнтів. Аналогічна тактика, зрозуміло, вимагає постійного скринінгу, але, безумовно, має свої переваги в лікуванні таких поширених форм раку як пухлини шлунково-кишкового тракту, шкіри, шийки матки.

Забезпечення зазначених підходів неможливе без підготовки висококваліфікованих медичних кадрів, яка починається на етапі здобуття студентами базової медичної освіти у ВУЗах. Водночас, інтенсивне впровадження інноваційних технологій у різних сферах життя на сучасному етапі розвитку суспільства вимагає від студента постійного засвоєння та вдосконалення вже набутих знань, належного рівня інтелектуального розвитку, творчого підходу та одночасно виваженості у прийнятті рішень [2, 3].

На сьогоднішній день якість освіти, зокрема медичної, в значній мірі визначається ступенем відповідності теоретичних знань умінню їх використовувати у професійній діяльності. Головним показником ефективності навчання мають стати не просто сума знань, яку студент засвоїв у процесі навчання у ВУЗі, а його здатність до самостійного навчання,

вміння користуватися джерелами і засобами інформації, здатність постійно підвищувати рівень своєї освіти, потреба навчатись упродовж життя, залучати самостійно здобуті знання до розв'язання неординарних завдань, проблем і суперечностей власного існування [2, 4].

Практична складова є однією з провідних ланок ефективної педагогічної роботи зі студентами по дисципліні «Онкологія». Вдосконалення практичних навичок під час роботи з пацієнтами з обов'язковим наступним обговоренням результатів мають надзвичайну цінність. Для подальшого підвищення ефективності навчання та для більш ефективного засвоєння матеріалу під час проведення заняття зі студентами потрібно стимулювати різнобічну роботу студентів, пов'язану із засвоєнням методів скринінгу злоякісних захворювань, ранньої діагностики та принципів онкологічної настороженості. На сьогоднішній день технічна оснащеність установ охорони здоров'я досить повно відповідає завданням ранньої та доклінічної діагностики. До студентів слід чітко доносити, що скарги у хворого можуть бути відсутніми, а якщо вони є, то можуть бути прямо пов'язані з пухлинним процесом, що розвивається, так і можуть бути обумовлені зовсім іншою непухлинною патологією. При цьому лікар зобов'язаний розібратися, чи не є скарги ознакою передпухлинного захворювання. Причина скарг повинна бути обгрунтовано пояснена, а при виявленні пухлини діагноз повинен бути підтверджений морфологічно, і тільки після цього може бути комісійно призначено адекватне лікування. Слід зауважити, що відсутність скарг у пацієнтів певного віку або за наявності факторів ризику не обов'язково свідчить про те, що онкопатології немає, оскільки рак або передрак можуть розвиватися тривалий час безсимптомно і подібні пацієнти обов'язково підлягають скринінговим обстеженням.

У процесі практичних занять кожен студент проводить мікрокурації хворих з різними нозологіями пухлинних захворювань. При цьому студенти заповнюють повідомлення про вперше виявлене злоякісне захворювання та форму про вперше виявлений випадок занедбаного онкологічного захворювання згідно з чинними вимогами. Перед мікрокурацією студентам наголошується на необхідності правильного, грамотного та ефективного збору анамнезу та огляду пацієнта. При зборі анамнезу необхідно звернути увагу на спадкові та професійні чинники, спосіб життя пацієнта, наявність факторів ризику, що провокують виникнення онкозахворювань. Особливу увагу необхідно звернути на захворювання, які можна розцінити як передракові або, тим більше, паранеопластичні. Слід оцінити також вік пацієнта і проходження ним обов'язкових скринінгових процедур, оскільки, на жаль, багато форм раку упродовж років розвиваються безсимптомно. Зрозуміло, лікар повинен оглядати не тільки те, що має безпосереднє відношення до зони професійних інтересів (онкогінекологія, онкомамологія, онкопроктологія і т.д.), фахівець будь-якого профілю повинен знати ранні ознаки найбільш поширених пухлин, при наявності яких пацієнт повинен обстежитися до з'ясування істинного діагнозу. Огляд

пацієнта дозволяє виявити ознаки пухлин шкіри і м'яких тканин, наявність патологічно змінених периферичних лімфовузлів, «незрозумілі» інфільтрати, які вимагають морфологічної оцінки. Виявлення при огляді ознак передракової чи пухлинної патології є підставою для подальшого обстеження пацієнта, бажано в спеціалізованому закладі, з обов'язковою морфологічною верифікацією діагнозу. Ось чому наступним кроком в алгоритмі пошуку діагнозу є ознайомлення студентів з результатами морфологічної верифікації захворювання кожного зокрема взятого пацієнта та даними інструментальних досліджень щодо поширення злоякісного процесу. Визначення цінності отриманих результатів та грамотність встановлення діагнозу впливають на оцінювання знань студентів.

Надзвичайно важливим залишається усне опитування студентів, під час якого вони вчаться висловлювати свої думки, мислити, правильно використовувати медичну термінологію. На прикладі аналізу усього алгоритму діагностичного пошуку конкретного хворого студент має змогу сам відтворити всі етапи від встановлення попереднього діагнозу захворювання до лікування. Створюючи моделі місцевого, лімфогенного чи гематогенного поширення онкологічного захворювання студенти інтерпретують варіанти та можливості лікування хворих на різних стадіях розвитку хвороби.

Таким чином, важливим в організації навчальної роботи зі студентами є вміння зацікавити практичною роботою та дати зрозуміти, наскільки важливим та цінним є адекватний збір діагностичної інформації та грамотне формування плану обстежень хворого. При цьому необхідно пам'ятати, що у одного пацієнта можуть бути два і, навіть, кілька синхронно або метахронно протікаючих пухлинних процеси на різних стадіях розвитку. Таких пацієнтів більше, це є наслідком успіхів у лікуванні пухлин, збільшення середньої тривалості життя і зростання показників онкозахворюваності.

**Висновки.** Поява нових методів діагностики і лікування, сучасних міжнародних стандартів та інформаційних технологій, інтеграція точних наук у медицину диктують необхідність підготовки всебічно розвинутих спеціалістів, які мають творчий підхід до вирішення завдань практичної медицини.

Впровадження інноваційних технологій у процес навчання з акцентом на практичну складову сприяє інтенсифікації та оптимізації навчального процесу, підвищує продуктивність занять, активізує навчально-пізнавальну діяльність студентів, робить заняття більш доступними і цікавими.

#### References:

1. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV et al. Cancer in Ukraine, 2016-2017. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bulletin of national cancer registry of Ukraine № 19. Kyiv: National Cancer Institute; 2018. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_19/index\\_e.ht](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/index_e.ht)

2. Maksymenko SD., Filonenko MM. *Pedagogika vyshchoi medychnoi osvity [pidrychnyk]*. Kyiv: Centr vychovnoi literatury; 2014. P.288.
3. Pobutskiy OO. *Zastosuvannya innovatsiinykh metodiv unaochnennia ta vizualizatsii u pidhotovtsi medychnykh kadriv*. *Halytskyi likarskyi visnyk*. 2010; 2:126-128.
4. Filonenko M.M. *Psychologia osobustogo stanovlennya maibutnogo likarya [monografia]*. Kyiv: Centr vychovnoi literatury; 2015. P.420.

УДК 616.351-006-022-089

### ЗНАЧЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ В ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ОНКОЛОГИИ

В.В. Голотюк

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра онкологии,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,  
e-mail: golotiuk1@ukr.net*

**Резюме.** Представлены направления совершенствования учебных технологий обеспечения учебного процесса студентов на кафедре онкологии с акцентом на практическую составляющую, что способствует интенсификации и оптимизации их обучения, повышает продуктивность занятий, активизирует познавательную деятельность студентов, делает занятия более доступными и интересными. Значительно улучшить знание материала и повысить эффективность овладения навыками позволяет индивидуальный подход к каждому студенту с регулярным разбором и обсуждением с преподавателем клинических случаев конкретных онкологических больных.

Практическая составляющая является одним из ведущих звеньев эффективной педагогической работы со студентами по дисциплине «Онкология». Совершенствование практических навыков при работе с пациентами с обязательным последующим обсуждением результатов имеют чрезвычайную ценность. Для дальнейшего повышения эффективности обучения и для более эффективного усвоения материала при проведении занятия со студентами нужно стимулировать разностороннюю работу студентов, связанную с усвоением методов скрининга злокачественных заболеваний, ранней диагностики и принципов онкологической настороженности.

Появление новых методов диагностики и лечения, современных международных стандартов и информационных технологий, интеграция точных наук в медицину диктуют необходимость подготовки всесторонне развитых специалистов, имеющих творческий подход к решению задач практической медицины. Внедрение инновационных технологий в процесс обучения с акцентом на практическую составляющую способствует интенсификации и оптимизации учебного процесса, повышает производительность занятий, активизирует учебно-познавательную

деятельность студентов, делает занятия более доступными и интересными.

**Ключевые слова:** индивидуальный подход, практические навыки, учебный процесс, оценивания знаний.

UDC 616.351-006-022-089

### IMPORTANCE OF THE PRACTICAL COMPONENT IN THE EDUCATIONAL ACTIVITY ORGANIZATION OF STUDENTS IN THE ONCOLOGY DEPARTMENT

V.V. Holotiuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University", Oncology Department, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0003-4798-6893,  
e-mail: golotiuk1@ukr.net*

**Abstract.** The directions of improvement of educational technologies to ensure the educational process of students at the department of oncology have been presented. The emphasis was made on the practical component, which contributes to the intensification and optimization of their training, increases the productivity of classes, activates students' cognitive activity, and makes classes more accessible and interesting. The individual approach allows each student significantly to improve the knowledge of the material and improve the efficiency of mastering skills with regular analysis and discussion with the teacher of clinical cases of cancer patients. Non-standard approaches to the traditional method of teaching and the psychological and pedagogical foundations of an individual, student-centered approach to students make it possible to evaluate more effectively the knowledge acquired by students.

The practical component is one of the leading components of effective pedagogical work with students in the discipline "Oncology". Improving the practical skills of working with patients with the obligatory follow-up discussion of the results is of paramount importance. In order to further improve the effectiveness of learning and to master more effectively the material while conducting classes with students it is necessary to stimulate the versatile work of students associated with the assimilation of screening methods for malignant diseases, early diagnosis and principles of oncology alertness.

The oral questioning of students is extremely important, during which they learn to express their thoughts, think, use medical terminology correctly. On the example of analysis of the complete diagnostic search algorithm for a particular patient, the student has the opportunity to reproduce all stages from the establishment of the previous diagnosis of the disease to the treatment.

An important part in organizing the training with students is the ability to get them interested in practical work and to understand how important and valuable is the adequate collection of diagnostic information and competent development of a patient survey plan. One should remember that a patient can have two and even

several synchronous or metachronous tumor processes at different stages of development. The number of such patients is increasing; this is due to the success in tumors treating, increase of the average life expectancy and increase of the cancer incidence.

The emergence of new methods of diagnosis and treatment, modern international standards and information technologies, the integration of precise sciences in medicine dictate the need for a comprehensive development of specialists who have a creative approach to the

solution of the problems of practical medicine. The introduction of innovative technologies into the learning process with an emphasis on the practical component contributes to the intensification, optimization of the educational process, increases productivity of classes, activates the educational, and cognitive activity of students, makes classes more accessible and interesting.

**Keywords:** individual approach, practical skills, educational process, knowledge assessment.

Стаття надійшла в редакцію 23.05.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.132.  
УДК 378.147+614.253.4

## РОЛЬ ВИРОБНИЧОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ З ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ ДЛЯ ОПАНУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ СТУДЕНТАМИ П'ЯТОГО КУРСУ МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

Т.В. Мергель<sup>1</sup>, У.В. Юсипчук<sup>1</sup>, Н.В. Савчук<sup>1</sup>, О.Р. Сарапук<sup>1</sup>, В.Ю. Юсипчук<sup>2</sup>, І.В. Сарапук<sup>3</sup>

*Івано-Франківський національний медичний університет,*

*<sup>1</sup>кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства,*

*<sup>2</sup>кафедра фармації, <sup>3</sup>кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, м. Івано-Франківськ, Україна,*

*ORCID ID: 0000-0002-8017-3475, ORCID ID: 0000-0002-7881-0252,*

*ORCID ID: 0000-0002-8885-5796, ORCID ID: 0000-0002-9156-8261,*

*ORCID ID: 0000-0001-9844-0319, ORCID ID: 0000-0001-8250-5843,*

*e-mail: t.merhel@gmail.com*

**Резюме.** У статті показано, яке важливе значення відіграє виробнича практика з внутрішньої медицини для студентів п'ятого курсу медичного факультету в майбутній професійній діяльності.

Виробнича практика забезпечує розвиток знань та практичних навиків студентів та здійснюється згідно з сучасними вимогами Болонської системи. Проведення підсумкового контролю відображає ступінь оволодіння навичками самостійного обстеження та лікування хворих та безпосередньої підготовки до державної атестації, що відіграє вирішальну роль для інтеграції умінь та навичок. Доведено, що оволодіти практичними навичками студент може лише на пацієнті, тобто вивчення спеціальності має відбуватися в умовах, наближених до професійної діяльності. Показано, що проведення виробничої практики здійснюється за концепцією постійної співпраці викладачів кафедри (керівників практики) та студентів. Керівники практики належну увагу надають формуванню клінічного мислення у студентів, відпрацюванню практичних навиків, засвоєнню культури спілкування з ними. Важливим для студентів є той факт, що проходження виробничої практики у студентів п'ятого курсу медичного факультету здійснюється впродовж семестру на базі поліклінік міста, що забезпечує тіснішу співпрацю студентів із керівниками зі сторони викладачів кафедри.

Отже, виробнича практика дозволяє закріпити практичні навички, отримані у процесі навчання, виробити здатність до прийняття самостійного рішення в питаннях діагностики і лікування, освоїти порядок оформлення медичної документації, оволодіти правилами деонтології та медичної етики.

**Ключові слова:** внутрішня медицина, виробнича практика, практичні навички, поточний контроль, підсумковий модульний контроль.

**Вступ.** Основне завдання, яке держава ставить перед будь-яким вищим навчальним закладом, – це провадження освітньої діяльності на високому рівні з метою забезпечення високої якості підготовки фахівців. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає сучасного висококваліфікованого лікаря як особу, яка «надає допомогу, приймає рішення, спілкується, керує та враховує інтереси й потреби суспільства». Основним принципом підготовки такого фахівця є використання інноваційних технологій навчання на всіх етапах навчання [4].

**Обґрунтування дослідження.** Велика увага у сучасній національній вищій школі надається модернізації і реформуванню, відповідно до вимог Болонського процесу. Метою сучасної освіти є всебічний розвиток людини як особистості та найвищої цінності суспільства [1, с.9]. Нові технології не завжди здатні змінити культуру користування ними та поведінку користувачів. Одночасно, впровадження кредитно-модульної організації навчального процесу передбачає інтенсифікацію, конкретизацію і систематизацію засвоєння навчального матеріалу, підвищення мотивації у студентів, акцентування самостійної роботи. Організація та ефективність самостійної підготовки

на клінічних кафедрах залежить від фаховості викладачів, матеріально-технічного забезпечення та клінічної бази [2, с.47]. Сучасний навчальний процес є багатогранною системою взаємодії викладача та студента, які спрямовані на опрацювання та вдосконалення інформації знань та умінь з предмету. Він є складним видом інтелектуальної праці, який потребує прикладання великих зусиль та затрат часу. Тенденції студентської мобільності яскраво характеризують міжнародну привабливість та конкурентоспроможність систем вищої освіти різних країн [5, с.164]. Згідно з рейтингом (з 2012 р.) у світі лідирує система вищої освіти США [6]. Система фундаментальної науки та освіти набули всеосяжного впливу на економіку як всередині країни, так і за її межами [7]. На цей час впровадження кредитно-модульної системи потребує диференційованого підходу до реорганізації та реструктуризації існуючої системи навчального процесу. Світове співтовариство беззастережно визнає якість освіти головною метою, пріоритетом розвитку суспільства [3, с.33]. Велике значення має розвиток духовності, моральності та гуманізації, формування емпатійності у процесі професійної підготовки. У сучасній системі підготовки майбутніх лікарів на

першому місці повинні бути клініка та хворий. Методи дослідження не повинні замінити клінічного мислення.

У зв'язку з введенням нових Стандартів вищої медичної освіти, нових робочих програм дисципліни «Виробнича лікарська практика з внутрішньої медицини» для студентів медичного факультету, що навчаються за спеціальностями: «Лікувальна справа», «Педіатрія», а також скороченням навчальних годин для аудиторної та збільшенням годин позааудиторної роботи, постало питання впровадження нових професійних та прогресивних методів викладання.

**Мета роботи.** Проведення аналізу ролі виробничої практики для майбутньої професії студентів медичного факультету.

**Матеріали та методи.** В організації своєї діяльності кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства утворює традиції, що були започатковані класиками пропедевтичної терапії: клінічне навчання студента з обов'язковою участю пацієнта, подання фізичних, лабораторних та інструментальних методів обстеження в клінічній підготовці майбутнього медика, самостійна робота студента безпосередньо біля ліжка хворого, формування деонтологічних засад і розвиток клінічного мислення на основі аналізу проявів хвороби, впровадження новітніх методів діагностики та лікування в практичну медицину.

Виробнича лікарська практика з внутрішньої медицини проводиться упродовж навчального року. Викладачі кафедри здійснюють загальне керівництво, проводять консультативно-пояснювальну роботу серед лікарів-кураторів і студентів, здійснюють контроль роботи студентів.

Саме оптимізація методики проведення виробничої практики з внутрішньої медицини передбачає наблизення практичного тренінгу до життєвих реалій. Сучасна підготовка фахівців вимагає рішучого переходу від інформаційно-пояснювального навчання до інноваційно-дієвого, що забезпечить вільну пошукову діяльність студента та опанування практичних навичок. Практично орієнтоване навчання майбутнього сімейного лікаря опирається на методику постійної активної взаємодії, тобто «навчання у співпраці» [2]. Базова технологія аналізу ситуації та її оптимізовані варіанти – це один з найбільш ефективних методів активування пізнавальної діяльності студентів, котрий розвиває здатність до аналізу життєвих і професійних завдань. У кабінетах амбулаторії загальної практики/сімейної медицини, зустрічаючись із конкретною ситуацією, студент повинен навчитися оперативно визначати наявність проблеми, її суть, проявити своє ставлення до неї, запропонувати варіанти вирішення та винести свої роздуми на загальне обговорення. Натомість лікар-куратор намагається наблизити студента до реальних умов діагностики захворювань та лікування пацієнтів. Під час клінічного огляду пацієнтів студенти по черзі під контролем викладача та лікаря-куратора вчать методиці збору анамнезу у хворого, досліджують шляхом методів пальпації, перкусії та аускульту стан різних органів та систем, намагаються виявити симптоми захворювання, згрупувати їх у синдроми, вста-

новити попередній клінічний діагноз. Базируючись на отриманих знаннях, студенти складають комплексний план обстеження хворого, аналізують результати додаткових методів обстеження, обґрунтовують схему лікування пацієнта. При цьому у студента ми очікуємо формування клінічного мислення, виникнення та усвідомлення причинно-наслідкових зв'язків між етіологічними чинниками, патогенетичними механізмами, розвитком нозології та вибором тактики лікування. Під час клінічного огляду хворих лікар-куратор обов'язково підкреслює важливість ранньої діагностики, необхідність своєчасної госпіталізації хворих, особливо при невідкладних станах, заходів первинної та вторинної профілактики захворювань. Відпрацювання практичних навичок є певним рівнем оволодіння спеціальністю. Студенти вивчають клінічні маніпуляції згідно з запропонованим переліком, який висвітлений у програмі виробничої лікарської практики. Важливою складовою професійного навчання, якій необхідно приділяти увагу під час проходження практики, є формування людських якостей відповідно до фаху лікаря, а саме: здатності контролювати себе, володіти емоціями, адекватно поводити себе в ситуаціях стресу. Під час проходження практики студенти пересвідчуються, що професія лікаря вимагає від нього швидко встановлювати психологічний контакт із незнайомими людьми. Комунікабельність, високий рівень оптимізму, природність поведінки, чуйність та уважне ставлення до людей, відкритість та легкість у спілкуванні є бажаними рисами лікаря-терапевта. Від уміння спілкуватися, встановлювати та розвивати взаємовідносини з людьми залежить професійна успішність лікаря. Професія лікаря передбачає тривале спілкування з пацієнтами, їх родичами та медичним персоналом. За визначенням експертів для більшості опитуваних пацієнтів найбільш необхідними та бажаними характеристиками лікаря-терапевта є вміння діяти планомірно, добре контролювати власні емоції та почуття.

Студенти п'ятого курсу медичного факультету проходять виробничу лікарську практику з внутрішньої медицини на базі поліклінік міста. Поточний контроль студентів у відділеннях поліклінік здійснюється керівниками – викладачами практики від кафедр навчального закладу та керівниками виробничої практики від медичного закладу. Одним із видів діяльності студента та його контролю керівником практики є ведення щоденника виробничої практики. Оцінювання здійснюється за результатами практичної діяльності студента та за якістю заповнення щоденника практики, згідно з критеріями, розробленими на кафедрі. Результати навчання – сукупність знань, умінь, навичок, набутих особою у процесі навчання за певною освітньо- професійною програмою [4, с.65].

Підсумком завершення проходження студентами виробничої практики з внутрішньої медицини є складання ними підсумкового модульного контролю. Проходження практики впродовж року надає можливість викладачам кафедри допомогти у виникненні нагальних проблем студентам, а також здійснити більш чіткіший контроль за дисципліною, відвіду-

ванням упродовж модуля. Це вказує на гармонійну і завершену співпрацю між викладачами і студентами і є однією з умов успішного впровадження Болонського процесу в виробничу лікарську практику. Позитивний результат на засвоєння переліку необхідних практичних навиків студентами має постійна самостійна та під контролем викладачів робота в навчально-практичному центрі «Медицина». На підсумковому модульному контролі з виробничої практики студенти демонструють набуті вміння та знання шляхом вирішення двох ситуаційних задач та демонстрації виконання практичних навиків. Викладачі проводять оцінювання відповідей студентів на основі критеріїв, які висвітлені в робочій програмі з виробничої практики і доводяться до відома на першому занятті. При вирішенні ситуаційних задач студенти обґрунтовують та формулюють клінічний діагноз, трактують принципи лікування, профілактики та невідкладної допомоги.

**Обговорення результатів.** Підготовка студента під час проходження лікарської практики спрямована на формування мотиваційної, когнітивної та операційної складових подальшого професійного розвитку майбутніх лікарів.

Нами визначено три основні напрямки навчання з виробничої практики, а саме: формування клінічного мислення, відпрацювання практичних навичок, засвоєння культури спілкування з хворим.

Реформування системи вищої медичної освіти України з метою приведення її у відповідність до міжнародних освітніх стандартів передбачає активне застосування у педагогічному процесі кафедри розроблених адаптованих клінічних настанов та уніфікованих протоколів лікування основних захворювань внутрішніх органів. Студенти разом з викладачем та лікарем-куратором аналізують підходи до діагностики та лікування захворювань з врахуванням відповідних протоколів.

**Висновки.** Практична орієнтованість викладання лікарської виробничої практики з внутрішньої медицини, що ґрунтується на засадах доказової медицини, розширює світогляд студента-медика, дає можливість майбутньому лікарю незалежно від його майбутнього фаху запідозрити у хворого певне захворювання та вчасно надати необхідну кваліфіковану допомогу з врахуванням міжнародних освітніх стандартів.

Якісна організація виробничої практики з внутрішньої медицини на медичному факультеті дає можливість закріпити практичні навички у реальних професійних умовах. Формування клінічного мислення, відпрацювання практичних навичок, засвоєння культури спілкування з хворим є основними напрямками навчання з виробничої практики на п'ятому курсі медичного факультету на кафедрі внутрішньої медицини №2 та медсестринства.

#### References:

1. Pchenko AM, Sheiko SV. Vyshcha osvita i Bolonskyi protses. Navchalno-metodychnyi posibnyk. Poltava: RVVPDAA; 2014. P. 316.
2. Niankovskiy SL, Ivakhnenko OI, Yatsula MS. Dyskusiini pytannia Bolonskoho protsesu v medychnii

osviti Ukrainy. Lvivskiyi klinichnyi visnyk. 2014; 1(5)-2(6):46-49.

3. Kozlova HM. Metodyka vykladannia u vyshchii shkoli. Navchalnyi posibnyk. Odesa: ONEU; 2014. P.200.

4. Rashkevych YuM. Bolonskyi protses ta nova paradyhma vyshchoi osvity: monohrafiia. Lviv: Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniki; 2014. P.168.

5. Sandul MS. Konkurentni perevahy systemy vyshchoi osvity SSHA. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu. 2015; 4:161-165.

6. Williams RU, Leahy AG de Rassenfosse, R.Jensen. 21 Ranking of National Higher Education Systems. University of Melbourne, Melbourne.2015; 3:233-238.

7. Slaughter S, Taylor V. Higher Education, Stratification, and Workforce Development: Competitive Advantage in Europe, the US, and Canada. 2015; 1:360.

УДК 378.147+614.253.4

#### РОЛЬ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ ДЛЯ ОВЛАДЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ МАСТЕРСТВОМ СТУДЕНТАМИ ПЯТОГО КУРСА МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

Т.В. Мергель<sup>1</sup>, У.В. Юсипчук<sup>1</sup>, Н.В. Савчук<sup>1</sup>,  
О.Р. Сарапук<sup>1</sup>, В.Ю. Юсипчук<sup>2</sup>, И.В. Сарапук<sup>3</sup>

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства, <sup>2</sup>кафедра фармаци, <sup>3</sup>кафедра пропедевтики внутренней медицины, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0002-8017-3475, ORCID ID: 0000-0002-7881-0252, ORCID ID: 0000-0002-8885-5796, ORCID ID: 0000-0002-9156-8261, ORCID ID: 0000-0001-9844-0319, ORCID ID: 0000-0001-8250-5843, e-mail: t.merhel@gmail.com*

**Резюме.** В статье показано, какое значение имеет производственная практика внутренней медицины студентов пятого курса медицинского факультета для будущей профессиональной деятельности.

Производственная практика обеспечивает развитие знаний и практических навыков студентов и осуществляется согласно современным требованиям Болонской системы.

Проведение итогового контроля отражает степень овладения навыками самостоятельного обследования и лечения больных и непосредственной подготовки к государственной аттестации, что играет решающую роль для интеграции умений и навыков.

Доказано, что овладеть практическими навыками студент может только на пациенте, то есть изучение специальности должно происходить в условиях, приближенных к профессиональной деятельности.

Показано, что проведение производственной практики осуществляется по концепции постоянного сотрудничества преподавателей кафедры (руководителей практики) и студентов. Руководители практики

должное внимание придают формированию клинического мышления у студентов, отработке практических навыков, усвоению культуры общения с ними.

Важным для студентов является тот факт, что прохождение производственной практики студентов на пятом курсе медицинского факультета осуществляется в течение семестра на базе поликлиник города, что обеспечивает более тесное сотрудничество студентов с руководителями со стороны преподавателей кафедры.

Итак, производственная практика позволяет закрепить практические навыки, полученные в процессе обучения, выработать способность к принятию самостоятельного решения в вопросах диагностики и лечения, освоить порядок оформления медицинской документации, овладеть правилами деонтологии и медицинской этики.

**Ключевые слова:** внутренняя медицина, производственная практика, практические навыки, текущий контроль, итоговый модульный контроль.

UDC 378.147+614.253.4

#### THE ROLE OF PRACTICING IN INTERNAL MEDICINE FOR PROFESSIONAL SKILLS OBTAINING BY FIFTH COURSE MEDICAL STUDENTS

T.V. Mergel<sup>1</sup>, U.V. Yusypchuk<sup>1</sup>, N.V. Savchuk<sup>1</sup>,  
O.R. Sarapuk<sup>1</sup>, V.Y. Yusypchuk<sup>2</sup>, I.V. Sarapuk<sup>3</sup>

*Ivano-Frankivsk National Medical University,*  
<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine №2 and Nursing,*  
<sup>2</sup>*Department of Pharmacy,*  
<sup>3</sup>*Department of Internal Medicine Propeadeutics,*  
*Ivano-Frankivsk, Ukraine,*  
*ORCID ID: 0000-0002-8017-3475,*  
*ORCID ID: 0000-0002-7881-0252,*  
*ORCID ID: 0000-0002-8885-5796,*  
*ORCID ID: 0000-0002-9156-8261,*  
*ORCID ID: 0000-0001-9844-0319,*  
*ORCID ID: 0000-0001-8250-5843,*  
*e-mail: t.merhel@gmail.com*

**Abstract.** The article shows the importance of getting the practice of internal medicine. The goal is to expand the practical and theoretical knowledge for the fifth year students of the medical faculty for future professional activities. The practice itself ensures the development of students' knowledge and practical skills and is carried out in accordance with the modern requirements of the Bologna system. Conducting the final control reflects the degree of mastering them, which plays a crucial role for the integration of skills and abilities, self-examination and treatment of patients, and direct preparation for state attestation.

It has been proved that students can acquire practical skills only in cooperation with the patient, that is, studying a specialty should take place in conditions close to professional activity.

It has been shown that the conduct of industrial practice is carried out based on the concept of constant cooperation of the teachers of the department (practitioners) and students. Practitioners pay due attention to the formation of clinical thinking among students, the development of practical skills, the acquisition of a culture of communication with them.

The professional success of a doctor depends on the ability to communicate, establish and develop relationships with people. The profession of a doctor involves long-term communication with patients, their relatives and medical staff.

It is important that passing of the practice of medical students to the fifth year of the medical faculty is carried out during the semester on the basis of the polyclinics of the city, which ensures closer cooperation between students and leaders on the part of faculty members.

The supervisors of the industrial practice are the current control of students in the departments of the clinic. According to the results of practical activity of the student and the quality of filling the diary of practice, according to the criteria developed at the department, students are evaluated.

It has been proved that passing of the practice during the year gives a chance to assist the faculty with the emergence of urgent problems for students, as well as to implement more precise control over the discipline, visiting during the module. A positive result on the assimilation of the list of necessary practical skills is the constant work of students at the educational and practical center "Medicine". At the final module control, students demonstrate their acquired skills and knowledge by solving two situational tasks and demonstrating practical skills. In evaluating students' responses, teachers take into account the criteria that are covered in the work program of practice. When solving situational problems, students justify and formulate a clinical diagnosis, principles of treatment, prevention and emergency care.

Consequently, industrial practice can consolidate the practical skills gained during the learning process, develop the ability to make an independent decision on diagnosis and treatment, master the procedure for the registration of medical records, and master the rules of deontology and medical ethics.

An important role is the quality organization of production practice at the Faculty of Medicine, as the ability to consolidate practical skills in real professional conditions.

**Keywords:** internal medicine, industrial practice, practical skills, current control, final module control.

Стаття надійшла в редакцію 16.04.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.136.  
УДК 378.147+614.253.4

## ОРГАНІЗАЦІЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ ЯК СКЛАДОВА ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ ПРОВІЗОРІВ

В.А. Сологуб

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра фармації,  
м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0001-7815-1587,  
e-mail: nika.solo.ifnmu2021@gmail.com*

**Резюме.** Самостійна робота – один зі способів вивчення дисципліни, невід’ємна частина навчального процесу. Це дозволяє глибоко засвоїти матеріал, поглибити вміння та навички в пізнавальній діяльності, активізувати творче мислення та ініціативу; сприяє виробленню власних прийомів і методів пізнання, вчить раціонально організовувати та контролювати свій робочий час.

Відповідно до Положення "Про організацію навчального процесу у вищих навчальних закладах", самостійна робота студента є основним засобом засвоєння студентом навчального матеріалу в час, вільний від обов’язкових навчальних занять.

Цілеспрямована сукупність дій студента під керівництвом викладача на основі використання засобів супроводу навчального процесу передбачає самостійність – можливість здійснювати самостійну роботу на основі формування якостей рефлексивного керування, вивчення методів управління навчально-творчою діяльністю студентів, набуття практичних навичок з аналізу і оцінки якості освітнього процесу за критеріями європейського освітнього простору.

Серед заходів – засвоєння в повному обсязі навчальної програми, визначення ефективної методики і методології викладання навчальних дисциплін в системі університетської освіти її організації з урахуванням сучасних вимог щодо якості загальних та професійних компетентностей, які відіграють суттєву роль у становленні майбутнього фахівця вищого рівня кваліфікації.

У статті розглядаються особливості організації самостійної роботи студентів з урахуванням сучасних вимог та умов навчання, методи її ефективної організації як невід’ємної складової в системі освітнього середовища.

**Ключові слова:** самоосвіта, самоконтроль, інформаційні технології навчання.

**Вступ.** Болонською декларацією визнана важливість освіти та освітнього співробітництва як першорядна умова в розвитку та зміцненні стабільних, миролюбних та демократичних суспільств Європи і всього світу. Програма дій щодо реалізації положень Болонської декларації в системі вищої освіти і науки України передбачає як одне з основних завдань – входження національної системи освіти і науки в європейський простір «постійного навчання впродовж всього життя».

Навчання у вищих навчальних закладах певною мірою пов’язане з проблемою адаптації. Студенти вищих медичних і фармацевтичних закладів, вступивши до вищого навчального закладу, пристосовуються впродовж всіх років навчання до нових для себе умов, що запускають адаптаційні процеси в організмі, й особистості повинні керуватись при цьому самодисципліною і самоконтролем свого часу як самостійною складовою.

Студенти вищих медичних та фармацевтичних закладів повинні вміти виконувати самостійну роботу, включаючи при цьому свій внутрішній потенціал адаптації до поставлених перед ним завдань. Відповідно від того наскільки успішно буде проходити процес адаптації, буде залежати й успішність нав-

чання студента та його становлення як майбутнього фахівця [1].

Розширення функцій і зростання ролі самостійної роботи студентів не тільки веде до збільшення її обсягу, а й обумовлює зміну у взаємовідносинах між викладачем та студентом як рівноправними суб'єктами навчальної діяльності, привчаючи самостійно вирішувати питання організації, планування, контролю за своєю навчальною діяльністю, враховуючи самостійність як особисту рису характеру.

Цілеспрямована сукупність дій студента під керівництвом викладача на основі використання засобів супроводу навчального процесу передбачає **самостійність** – можливість здійснювати самостійну роботу на основі формування якостей рефлексивного керування, вивчення методів управління навчально-творчою діяльністю студентів, набуття практичних навичок з аналізу і оцінки якості освітнього процесу за критеріями європейського освітнього простору [2].

**Обґрунтування дослідження.** Самостійна робота лежить в основі будь-якої освіти, є формою організації навчання та засобом оволодіння глибокими знаннями і практичними навичками [3].

Поняття «самостійна робота» використовуються різними авторами у різних значеннях залежно

від того, який зміст вкладається у поняття «самостійний»:

- студент виконує роботу сам, без посередньої участі викладача;
- студент самостійно мислить, досить глибоко орієнтується у навчальному матеріалі;
- студент виконує самостійну роботу під контролем викладача [4].

Самостійна робота студентів організовується за наступними принципами:

- комплексність підходу;
- високий рівень інтелектуальних труднощів: самостійна робота студента повинна ставити перед студентами високі інтелектуальні завдання, виконання яких вимагає певних зусиль;
- навчальний характер: студента необхідно навчити раціональним методам самостійної роботи;
- творчий характер: самостійна робота повинна формувати творчу особистість;
- індивідуалізація: забезпечення індивідуальних завдань для кожного студента з урахуванням його вікових, психологічних можливостей, знань, умінь і навичок, рівня пізнавального інтересу;
- поступовість переходу від контролю самостійної роботи студента з боку викладача до взаємного самоконтролю.

Такими заходами самостійної роботи з розвитку особистості майбутнього провізора на кафедрі фармації є проведення студентських науково-практичних конференцій, оволодіння уміннями і навичками в навчально-практичному центрі «Фармація», підготовка доповідей і презентацій при виконанні дипломних робіт тощо. При правильній організації з боку професорсько-викладацького складу кафедри, самостійна робота студентів, ставши основною формою навчання, забезпечує повноцінне засвоєння дисциплін.

Самостійна робота студентів перетворює їх за час навчання в університеті від пасивних споживачів знань до активних творців, які вміють сформулювати проблему і знайти шляхи її вирішення [3].

Самостійна робота студентів є обов'язковою складовою частиною навчального процесу і виправданим засобом оволодіння навчальним матеріалом.

**Мета роботи.** Аналіз (оцінка) сутності самостійної роботи студентів на кафедрі фармації як складової професійної підготовки майбутніх провізорів.

**Матеріали і методи.** Основою компетентного підходу має стати комплексність у педагогічній діяльності щодо організації та здійснення освітнього процесу, навчання, виховання, розвитку і професійної підготовки студентів до певного виду професійно-орієнтованої діяльності, яка ґрунтується на когнітивній, діяльнісній та творчій компетентностях [2].

Для цього слід постійно раціоналізувати навчальний процес шляхом удосконалення змісту, форм і методів навчально-пізнавальної діяльності студентів вищих навчальних закладів, що якнайкраще розвивало і формувало б їх творчі здібності [5].

Плануючи самостійну роботу студентів, необхідно враховувати перелік знань, умінь і навичок,

передбачених освітньо-кваліфікаційною характеристикою спеціаліста [6].

Самостійну роботу студентів при вивченні дисциплін навчального плану у вищих навчальних закладах з використанням інформаційних технологій необхідно організовувати як цілісну систему:

- використання освітніх сайтів;
- роботи з електронними виданнями;
- виконання індивідуальних завдань;
- поточної атестації за допомогою електронного тестування як однієї із форм організації контролю за самостійною роботою студентів, оскільки вона виносить на підсумковий контроль разом з навчальним матеріалом.

**Результати дослідження.** Самостійна робота студентів – головний резерв оптимізації навчального процесу і водночас потужний стимул розвитку активності та творчого потенціалу особистості.

Види самостійної роботи студентів передбачають:

1. Вивчення нового матеріалу: читання та конспектування літературних джерел інформації; перегляд відеозаписів.
2. Поглиблене вивчення матеріалу: підготовка до контрольних, практичних занять, виконання типових задач.
3. Вивчення матеріалу з використанням елементів творчості: розв'язання нестандартних задач; складання рефератів, доповідей із заданої теми.
4. Вдосконалення теоретичних знань і практичних навичок в умовах виробництва: навчальні практики; усі види практик.

Зростає роль особистості викладача вищої школи в організації, методичному забезпеченні та контролі самостійної роботи студентів. Окрім самостійного засвоєння знань, студенти мають опанувати методи аналізу, синтезу та узагальнення інформації.

У свою чергу контроль самостійної роботи студентів включає:

- перевірку конспектів, рефератів, розв'язаних задач, розрахунків, виконаних графічних вправ, індивідуальних завдань;

- відповіді на контрольні або тестові питання. Обговорення результатів. У сучасних умовах реформування системи освіти України набула актуальності проблема професійної підготовки майбутніх фахівців. Виходячи з усвідомлення цього, навчання у вищих навчальних закладах повинно бути методично обґрунтованим та досконало продуманим. У цьому контексті особливої актуальності та визначального значення набувають методика, методи, технології та техніки викладання дисциплін у вищих навчальних закладах України [7]. Власне навчальна база кафедри фармації формується на основі професорсько-викладацького складу з презентаціями лекцій, методичного забезпечення лекційного та практичного матеріалів, самостійної аудиторної та позааудиторної підготовки, електронної бази підручників, основної і додаткової літератури, реферативних та контрольних робіт, а також оновлюваними базами тестових завдань до ліцензійних іспитів.

Незважаючи на тісний зв'язок з аудиторною роботою, позааудиторна робота має свої відмінності, а саме:

1. участь студентів у позааудиторній роботі добровільна, а на навчальному занятті – обов'язкова;
2. позааудиторні засоби мають невимушений характер і тому надають більші можливості для прояву самостійності студентів, їхньої ініціативності та творчості [5].

Під час такої самостійної роботи, коли відвідування заняття залежить саме від бажання студента, формуються необхідність постійного поновлення знань, самовдосконалення, самодисципліна та самоконтроль.

**Висновки.** Організація проведення самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів повинні визначатися, виходячи із галузевих стандартів освіти. У контексті вище зазначеного, навчально-виховний процес студента на етапі вивчення базових фармацевтичних дисциплін повинен бути орієнтований на впровадження нових методик та інноваційних технологій. Це, у свою чергу, створюватиме умови для формування професійної компетентності майбутнього провізора, розвитку його творчого потенціалу, системної самостійної роботи студентів щодо оволодіння науковими знаннями.

#### References:

1. Yoltuhivskiy MV, Loyko LS, Tysevych TV. Pro stan i shiaky udoskonalennia orhanizatsii samostiinoi roboty studentiv. Halytskyi likarskyi visnyk. 2017; 4(24):39-43.
2. Robocha prohrama «Pedahohika vyschoi shkoly» dlya aspirantiv zi spetsialnosti – 101 «Ekolohia». Rozrobnyk: Nahaev Viktor Myhailovych, professor kafedry menedzhmentu orhanizatsii, d.p.n., professor. 2016, April, 20. P.30.
3. Sabadosh RV. Optymizatsiya samostiinoi roboty studentiv u zakladakh vyschoi osvity medychnoho spryamuvannya / Art of medicine, 2018; 3:215-217.
4. Skrobach NV, Havrysh IT, Delva YV. Samostiina robota studentiv vyschykh navchalnykh zakladiv yak vazhlyvyi element suchasnoi pidhotovky fakhivtsiv. Halytskyi likarskyi visnyk, 2014; 2:110-111.
5. Petrushenko TO, Nikolishyna EV, Penko NM, Popovych IY, Lytovchenko IY. Dosvid pozaaudytornoї roboty zi studentamy na kafedri terapevtichnoї stomatolohii. Medychna osvita, 2018; 1:108-111.
6. Yurak MZ, Neiko VIe, Dzvonkovska VV. Osoblyvosti orhanizatsii samostiinoi roboty na zaniattiakh z propedytyky vnutrishnoi medytsyny. In: Kompetentnisnyy pidkhd u pidhotovtsi suchasnoho fakhivtsya : zbirnyk tez naukovo-metodychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu. Ivano-Frankivsk, 2017. P.161-162.
7. Shevchuk LO, Kravets NYa. Zastosuvannya kvestu yak tekhnolohii praktyko-orientovanoho navchannia studentiv medychnuh vushchiv. Medychna osvita, 2018; 3:78-81.

УДК 378.147+614.253.4

## ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ БУДУЩИХ ПРОВИЗОРОВ

В.А. Сологуб

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра фармации,  
г. Ивано-Франковск, Украина,  
ORCID ID: 0000-0001-7815-1587,  
e-mail: nika.solo.ifnmu2021@gmail.com*

**Резюме.** Самостоятельная работа – один из способов изучения дисциплины, неотъемлемая часть учебного процесса. Это позволяет глубоко усвоить материал, углубить умение и навыки в познавательной деятельности, активизировать творческое мышление и инициативу; способствовать выработке собственных приемов и методов познания, учит рационально организовывать и контролировать свое рабочее время.

В соответствии с Положением "Об организации учебного процесса в высших учебных заведениях", самостоятельная работа студента является основным средством усвоения студентом учебного материала во время, свободное от обязательных учебных занятий.

Целеустремленная совокупность действий студента под руководством преподавателя на основе использования средств сопровождения учебного процесса предусматривает самостоятельность – возможность осуществлять самостоятельную работу на основе формирования качеств рефлексивного управления, изучения методов управления, учебно-творческой деятельностью студентов, приобретения практических навыков, из анализа и оценки качества образовательного процесса за критериями европейского образовательного пространства.

Среди мероприятий – усвоение в полном объеме учебной программы, определить эффективные методики и методологии преподавания учебных дисциплин в системе университетского образования, ее организации с учетом современных требований относительно качества общих и профессиональных компетентностей, которые играют существенную роль в становлении будущего специалиста высшего уровня квалификации.

В статье рассматриваются особенности организации самостоятельной работы студентов с учетом современных требований и условий учебы, методы ее эффективной организации как неотъемлемой составляющей в системе образовательной среды.

**Ключевые слова:** самообразование, самоконтроль, информационные технологии учебы.

UDC 378.147+614.253.4

**STUDENT INDEPENDENT WORK ORGANIZATION AS A COMPONENT OF PROFESSIONAL TRAINING OF FUTURE PHARMACISTS**

V.A. Solohub

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Pharmacy Department, Ivano-Frankivsk, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-7815-1587,  
e-mail: nika.solo.ifnmu2021@gmail.com*

**Abstract.** Students of higher medical and pharmaceutical institutions should be able to perform their own work, including their internal capacity to adapt to their tasks. Accordingly, the success of the training of students and becoming a future specialist will depend on successful adaptation process.

The wide range of functions and the growth of the role of independent work of students do not only lead to an increase in its volume, but also cause a change in the relationship between teacher and student as equal subjects of educational activity, accustomed to independently solve the issues of organization, planning, control over educational activities and can teach a person to become more independent.

In accordance with the Regulation "On the organization of the educational process in higher educational institutions," the student's independent work is the main means of student's learning of the material at the time, free of compulsory training.

The purposeful set of actions of the student under the guidance of a teacher based on the use of means of maintenance of the educational process and involves independence – possibility to carry out selfdone work on the basis of formation of qualities of reflexive management, studying methods of management of educational and creative activity of students, acquiring practical skills for the analysis and evaluation of the quality of educational process according to the criteria of the European educational regulations.

When planning independent work of students, it is necessary to take into account the list of abilities, skills

and knowledge, which are provided by the educational qualification of a specialist.

The term "independent work" is used by different authors in different meanings, depending on what content is put into the concept of "independent":

- the student does work himself, without the teacher's indirect participation;
- the student independently thinks, deeply oriented in the educational material;
- the student does an independent work under the supervision of a teacher.

During such independent work, when the attendance of a class depends on the student's desire, there is a need for constant renewal of knowledge, self-improvement, self-discipline and self-control.

Independent work of students in studying the curriculum disciplines in higher educational institutions with the use of information technologies should be organized as a holistic system that consists of:

- using educational sites;
- working with electronic publications;
- solving individual tasks;
- the current certification through electronic testing, as one of the forms of organizing control over the independent work of students, because it is put on the final control together with the educational material.

The organization of conducting independent and extra-curriculum work of students must be determined because of industry standards of education. The educational student's process at the stage of studying basic pharmaceutical disciplines should be focused on the introduction of new techniques and innovative technologies. This will create conditions for the formation of the professional competence of the future pharmacist, the development of creative potential, and systemic independent work of students on mastering scientific knowledge.

**Keywords:** self-education, self-control, information technology of training.

Стаття надійшла в редакцію 01.04.2019 р.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.140.  
УДК 615.217+616-085

### ЗАСТОСУВАННЯ БОТУЛОТОКСИНУ В МЕДИЦИНІ

О.І. Готюр<sup>1</sup>, І.К. Чурпій<sup>2</sup>, Т.І. Гальків<sup>1</sup>

*Івано-Франківський національний медичний університет, <sup>1</sup>кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства, <sup>2</sup>кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та фізичного виховання, м. Івано-Франківськ, Україна,  
ORCID ID: 0000-0001-9687-0112,  
ORCID ID: 0000-0003-1735-9418,  
e-mail: Oksanahotiur@gmail.com*

**Резюме.** Ботулотоксин – нейротоксин білкової природи, що виробляється бактеріями *Clostridium botulinum*, блокує нервово-м'язову передачу нервових імпульсів, у результаті чого розслабляються м'язи обличчя і припиняється утворення зморшок. Найсильніша органічна отрута з відомих науці органічних токсинів і одна з найбільш отруйних речовин. Попадання ботулотоксину в організм викликає важке токсичне ураження – ботулізм, який в природних умовах зустрічається у людей, коней, птахів, великої рогатої худоби, хутрових звірів. Перші відомості про ботулотоксин з'явилися у Німеччині 1820 р. – у результаті розслідування смерті кількох людей було встановлено, що причиною загибелі став токсин, що знаходився в ковбасі. Ці бактерії першим виділив бельгійський доктор Еміль Ванн Ерменгем. І тільки в 1944р. з чистої культури бактерій був виділений ботулотоксин, а його властивість блокувати нервово-м'язову передачу виявили в 1949 р. Також ботулотоксин блокує надмірну секрецію потових залоз у ділянці пахв, долонь та ступнів ніг, саме тому він є показаним з лікувальною метою при гіпергідрозі.

За останні роки ботулотоксин чудово себе зарекомендував у невропатологів через свою властивість – зниження вироблення нейротрансмітерів у головному мозку, що дає можливість знижувати інтенсивність головного болю при мігрені та головному болю напруги.

Нетримання сечі досить поширена проблема серед жінок. Уколи ботулінічного нейротоксину впливають на спазми м'язів сечового міхура, знижуючи їхню активність, але не паралізуючи повністю, внаслідок чого людина може контролювати свої позиви. Залежно від місця введення токсину знімається будь-який спазм. Це враховують і спеціалісти щелепно-лицьової хірургії. Якщо його вводити в головний жувальний м'яз при бруксизмі, то уже через кілька днів у пацієнтів зменшується скрегіт зубами, а через деякий час і зовсім зникає.

**Ключові слова:** ботулінотерапія, ботокс, мігрень, гіпергідроз, дитячий церебральний параліч.

**Вступ.** У 50-х роках вчені займалися дослідженням даного токсину і шукали сфери його застосування. У той час було проведено багато експериментів на тваринах і людях для виявлення додаткових властивостей ботулінового токсину і визначення меж його впливу на нервово-м'язову передачу. У косметичних цілях дана речовина використовувалась уже в ті часи. Достеменно відомо, що саме за допомогою ботулінотерапії президент США Рональд Рейган повертав собі молодий і бадьорий вигляд [1].

У 1989 році одна з компаній в США – Allergan – придбала права на виробництво ботулотоксину з метою виготовлення препарату, який буде використовуватися для терапії косооконості і розслаблення спазмованих м'язів очного яблука. У цьому ж році і «народився» Ботокс. Трохи пізніше, у 90-х роках, фахівці виявили ще кілька важливих властивостей токсину ботулізму:

- тимчасова зупинка гіпергідрозу;
- лікування центрального паралічу.

Як косметологічний засіб Ботокс став застосовуватися після публікації дослідження офтальмолога Джин Каррузерс і її чоловіка (дерматолога), в

якому говорилося, що крім основної терапевтичної дії Ботокс й істотно зменшує вираженість зморшок [2].

**Мета дослідження:** провести аналіз позитивних властивостей ботулотоксину в різних галузях медичної сфери.

**Результати досліджень та їх обговорення.**  
**Лікування гіпергідрозу ботулотоксином.** Гіпергідроз – це зайва пітливість, яка проявляється найчастіше в зоні долонь, пахвових областей, стоп, обличчя, спини і навіть голови. Причини виникнення підвищеної пітливості можуть бути різними: стрес, хвилювання, незбалансоване харчування, нездоровий спосіб життя та інше. Ботокс (США) – це препарат, який містить ботулотоксин типу А, на даний момент це найбільш ефективний метод лікування гіпергідрозу. За допомогою тонкої голки препарат вводиться під шкіру.

Препарат блокує нервові рецептори, не даючи їм можливості передавати імпульси до потових залоз, і ті не виділяють велику кількість поту. Процедура практично безболісна, але ін'єкції таких зон як ступні або долоні все ж можуть бути досить болючими [3]. Для більш комфортного проведення процедури можливе нанесення аплікаційної анестезії (знебо-

ловального крему). Виділяють 4 основні зони введення такого нейротоксину, а саме:

- ступні ніг;
- долоні;
- обличчя, зокрема чоло ;
- пахвові області.

**Лікування мігрені.** Мігрень (хвороба Понтія Пілата) – це більш важкий головний біль, що відповідає 3-м основним критеріям:

- напад головного болю супроводжується нудотою;
- головний біль триває більше 4-ох годин (до 72-ї години), якщо не вживати заходів;
- напад головного болю супроводжується виведенням пацієнта з нормального функціонування, може бути непереносимість світла і шуму.

Ботулінотерапію призначають при хронічних головних болях, а також при мігрені в тому випадку, коли медикаментозні препарати не ефективні. Потрібно правильно трактувати поняття "хронічний головний біль": під ним ми маємо на увазі, коли голова у пацієнта болить більше 15 днів на місяць не менше 3 місяців. Як правило, пацієнтові досить двох-трьох сеансів для усунення болю. Для досягнення максимальних результатів можуть знадобитися повторні ін'єкції ботулотоксину через 3-6 місяців.

Механізм дії препарату досить складний: ботулотоксин розслабляє м'язи голови і шиї і має виражену знеболювальну дію, знижуючи продукцію больових нейромедіаторів, тобто речовин, які передають больові імпульси. У результаті ботулотоксин блокує гіперактивні нервові імпульси, які передають біль. Системних побічних ефектів практично немає. Можуть бути тільки місцеві, про які лікарі завжди попереджають пацієнтів. Це почервоніння і свербіж у місцях ін'єкцій, невелика набряклість. Все це проходить протягом двох тижнів. Важливо розуміти, що Ботокс не рятує від головного болю назавжди. Після сеансу ботулінотерапії про проблему можна забути на 4-8 місяців. Потім болі можуть відновитися, але, як правило, вони будуть рідкісними і менш інтенсивними.

**Лікування ботулотоксином косоокості.** Косоокість – це періодичне або постійне відхилення зорової осі одного або обох очей почергово від загальної точки фіксації, яке супроводжується порушенням бінокулярного зору і значним зниженням гостроти зору на оці, що косить.

Основна причина виникнення косоокості – неузгодженість роботи м'язів ока. Найчастіше вона розвивається в ранньому дитячому віці через неправильний розвиток бінокулярного зору. Тому дуже важливо виявити косоокість у дітей якомога раніше, оскільки діти дуже легко адаптуються. Якщо виникає косоокість, мозок дитини починає отримувати два зображення, які він не може з'єднати в одне. Виникає роздвоєння. Поступово мозок пригнічує одне зображення, як правило, з ока, що косить, щоб працювати з іншим. Терапія ботулотоксином – це нехірургічна методика лікування косоокості. Проводиться таке лікування під місцевою анестезією в амбулаторних умовах. Метою є послаблення одного або декількох м'язів за допомогою ін'єкцій ботулотоксину. Послаблення одного м'яза призводить до поси-

лення протилежного, що дозволяє оку зайняти правильну позицію.

Процедура введення ботулотоксину може бути рекомендована:

- при неможливості виконати хірургічне втручання;
- при паралітичній косоокості;
- при косоокості, що викликана міастенією;
- при гострій збіжній косоокості;
- при ранній (що виникла у віці до 6 місяців) збіжній косоокості;
- при непостійній збіжній косоокості.

Ефект від введення ботулотоксину проявляється зазвичай через 10-14 днів та триває більше 3-х місяців. У багатьох випадках достатньо 1 ін'єкції для отримання стабільного результату.

**Лікування нетримання сечі.** Нетримання сечі є одним з основних урологічних захворювань у жінок, яке істотно погіршує якість життя. Стресове нетримання сечі з'являється при кашлі, чханні, сміху, фізичному навантаженні і пов'язане з ослабленням сфінктера сечового міхура. Сфінктер являє собою круговий м'яз, який перешкоджає витіканню сечі. Ослаблення сфінктера у жінок може бути обумовлено вагітністю, пологами і менопаузою, а у чоловіків - видаленням передміхурової залози. Ургентне нетримання сечі проявляється раптовим позивом до сечовипускання з наступним мимовільним виділенням сечі. Ургентне нетримання сечі може бути викликано інфекцією сечовивідних шляхів, хворобою Паркінсона, хворобою Альцгеймера, травмою, розсіяним склерозом.

Нетримання сечі внаслідок переповнення сечового міхура проявляється нездатністю спорожнити сечовий міхур. Даний вид нетримання сечі може бути викликаний перешкодою на шляху струму сечі по сечоводу, ураженням нервів при цукровому діабеті, розсіяним склерозом, травмою спинного мозку; у чоловіків він часто зустрічається при захворюваннях передміхурової залози. У дослідженні взяли участь 250 жінок, які страждають ургентними нетриманнями сечі. Всього одна ін'єкція ботулотоксину в сечовий міхур дозволила зрозуміти, що він нічим не поступається пероральним препаратам, які в даний час використовуються для лікування нетримання сечі. Навпаки, одна ін'єкція позбавила жінок від нетримання сечі на 6 місяців, тоді як пероральні препарати необхідно приймати щодня. Однак не слід забувати про побічні ефекти: від ботулотоксину у деяких жінок спостерігалася затримка сечі, що перешкождала установці катетера. [5]

**Лікування бруксизму.** Бруксизм – періодично виникають уві сні приступоподібні тонічні скорочення жувальних м'язів, що супроводжуються стисненням щелеп і скреготом зубів [4].

Симптоми істинного бруксизму зводяться до неусвідомленого скреготіння зубами. Спочатку скрегіт з'являється тільки вночі під час сну, може бути досить вираженим і дратівливим для партнера по ліжку. При тривалому існуючому бруксизмі симптоми можуть розширюватися – з'являється втома, біль у м'язах скронево-нижньощелепного суглоба. Деякі лікарі пов'язують бруксизм з головними болями. На

жаль, такі симптоми бруксизму можуть тривалий час залишатися нерозпізнаними, а сама патологія реєструється на прийомі у стоматолога випадковим чином за специфічними змінами зубів. Уколи ботокса частіше асоціюються з світою косметології і з боротьбою проти старіння. Ботулотоксин у певних дозах є сильною отруною, але при правильному дозуванні його з успіхом використовують у терапії хвороб нервової системи. Результат використання ін'єкцій ботоксу – параліч м'язів, що і забезпечує ефект розгладження зморшок. Якраз на цю унікальну властивість звернули увагу стоматологи, які займаються лікуванням бруксизму. Вчені провели дослідження, в якому взяли участь понад 20 пацієнтів з діагнозом «бруксизм». Учасники піддалися ретельному дослідженню в лабораторних умовах. Основний інтерес представляли прояви бруксизму вночі, тобто оцінювалася робота жувальних м'язів. Після дослідження й оцінки даних, з усіх пацієнтів було сформовано 2 групи: одна отримала уколи ботокса, друга – плацебо. Після уколів за пацієнтами спостерігали протягом 2 місяців. Група пацієнтів, яка отримала ботокс, відзначала поліпшення стану, практично повне зникнення неприсмних симптомів. Друга група пацієнтів, яка отримала плацебо, не відзначала ніяких поліпшень. Дані досліджень дозволили вченим зробити висновок, що уколи ботокса здатні знизити негативний вплив бруксизму і зменшити кількість мимовільних скорочень м'язів.

**Лікування ботулотоксином дитячого церебрального параліча (ДЦП).** ДЦП є узагальненим терміном для групи захворювань, які проявляються в першу чергу порушеннями рухів, рівноваги та положення тіла. Причинами виникнення церебрального паралічу є порушення розвитку мозку або пошкодження однієї чи декількох його частин, які контролюють м'язовий тонус та моторну активність (рухи). Перші прояви ураження нервової системи можуть бути видимими відразу після народження, а ознаки формування ДЦП можуть виявлятися ще в грудному віці. Малюки з церебральними паралічами переважно відстають у своєму моторному розвитку. Для всіх пацієнтів з церебральними паралічами є однаково важкими складнощі контролю над власними рухами та координування роботи м'язів. Через це навіть простий рух є складним для виконання при ДЦП.

Як проводиться лікування ДЦП ботулотоксином? Введення препарату завжди має здійснюватися в стерильних лікарняних умовах. По суті, здійснюється "обколювання" м'яза. Процедура може виявитися болючою для дитини, якщо обрана ділянка є гіперчутливою. Вводити ботокс має право тільки досвідчений фахівець, що пройшов навчання. Дозу розраховують індивідуально. Єдине, на що лікар спирається – вага: 10-30 одиниць на один кілограм. Сумарна кількість не може перевищувати 1000 одиниць. Якщо ж м'язи маленькі, то доза знижується, щоб не викликати м'язову слабкість. Перед початком процедури лікар зобов'язаний роз'яснити батькам принцип дії ліків, їх вплив на організм дітей, ймовірні побічні ефекти й очікуваний результат. Далі необхідно намітити точки для уколів. Спеціаліст визначає місце і кількість уколів, в залежності від стану дити-

ни. Іноді рекомендується провести електроміографію, де точніше будуть показані ділянки. Ботулотоксин при ДЦП призначають курсами, по мірі необхідності, з проміжком приблизно в 12 тижнів. Ефект почне проявлятися протягом 7 днів.

Спочатку дітям важко звикнути до нового стану, оскільки ноги і руки рухаються тепер інакше. Дія ліків триває недовго. По закінченню певного часу гіпертонус повертається. Тому, поки засіб працює, батьки повинні активно проводити реабілітаційні заходи. Скільки разів повторювати процедуру – вирішує невропатолог і батьки хворого. При позитивній динаміці і явних покращеннях ін'єкції можна робити постійно.

**Висновки:** Отже, підбиваючи підсумки даної статті можна сміливо стверджувати, що застосування ботулотоксину є актуальним не тільки в сфері косметології, а й у сфері медицини – лікування гіпергідрозу, бруксизму, ДЦП, мігрені, хронічного нетримання сечі, косоокості, больових відчуттів у суглобах, депресії, болю в спині, рубцювання, вугрової хвороби.

#### References:

1. <https://danykom.ru/uk/samyi-silnyi-yad-samyie-silnye-yady-v-mire>
2. <https://fullukrmed.ru/vidpovidi-na-zapitannja/9564-botoks-abo-disport-v-chomu-vidminnost.html>
3. Kennet R. Byr Prymenenye botulotoksyna po zstetycheskypokazanyiam Prymenenyebotulotoksyna. Teoryia y praktyka. 2018. P.120.
4. Chesnokov D.A. Bruksyzm yzlechy. (Russian Edition) Format Kindle. 2016. P.130.
5. Home Doctor Online. <https://apf-online.org/2325-botox-helps-with-urinary-incontinence.html>

УДК 615.217+616-085

#### ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНУ В МЕДИЦИНЕ

О.И. Готюр<sup>1</sup>, И.К. Чурпий<sup>2</sup>, Т.И. Галькив<sup>1</sup>

*Ивано-Франковский национальный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра внутренней медицины №2 и медсестринства, <sup>2</sup>кафедра физической реабилитации, эрготерапии и физического воспитания, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0001-9687-0112, ORCID ID: 0000-0003-1735-9418, e-mail: oksanahotiur@gmail.com*

**Резюме.** Ботулотоксин – нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*, блокирует нервно-мышечную передачу нервных импульсов, в результате чего расслабляются мимические мышцы лица и прекращается образование морщин. Сильнейший органический яд из известных науке органических токсинов и один из самых ядовитых веществ. Попадание ботулотоксина в организм вызывает тяжелое токсическое поражение – ботулизм, который в естественных условиях встречается у людей, лошадей, птиц, крупного рогатого скота, пушных зверей. Первые сведения о ботулотоксине

появились в Германии в 1820 г. – в результате исследования смерти нескольких человек было установлено, что причиной гибели стал токсин, что находился в колбасе. Эти бактерии первым выделил бельгийский доктор Эмиль Ванн Ерменгем. И только в 1944 г. с чистой культуры бактерий был выделен ботулотоксин, и его свойство блокировать нервно-мышечную передачу обнаружили в 1949 г. Также, ботулотоксин блокирует избыточную секрецию потовых желез в области подмышек, ладоней и ступней ног, поэтому он является показанным в лечебных целях при гипергидрозе.

За последние годы ботулотоксин прекрасно себя зарекомендовал в невропатологов через собственное свойство – снижение выработки нейротрансмиттеров в головном мозге, что позволяет снижать интенсивность головной боли при мигрени и головной боли напряжения.

Недержание мочи довольно распространенная проблема среди женщин. Уколы ботулинического нейротоксина, влияющие на спазмы мышц мочевого пузыря, снижая их активность, но не парализуя полностью, в результате чего человек может контролировать свои позывы. В зависимости от места введения токсина снимается любой спазм. Это учитывают и специалисты челюстно-лицевой хирургии. Если его вводить в главную жевательную мышцу при бруксизме, то уже через несколько дней у пациентов уменьшается скрежет зубами, а через некоторое время и вовсе исчезает.

**Ключевые слова:** ботулинотерапия, ботокс, мигрень, гипергидроз, детский церебральный паралич.

UDC 615.217+616-085

#### **BOTULOTOXINS APPLICATION IN MEDICINE**

O.I. Hotiur<sup>1</sup>, I.K. Churpiy<sup>2</sup>, T.I. Halkiv<sup>1</sup>

*Ivano-Frankivsk National Medical University,*

<sup>1</sup>*Department of Internal Medicine №2 and Nursing,*

<sup>2</sup>*Department of Physical Rehabilitation, Ergotherapy and Physical Education,*

*Ivano-Frankivsk, Ukraine,*

*ORCID ID: 0000-0001-9687-0112,*

*ORCID ID: 0000-0003-1735-9418,*

*e-mail: Oksanahotiur@gmail.com*

**Abstract.** Botulinum toxin is a protein-derived neurotoxin, produced by the bacteria *Clostridium botulinum*, which blocks the neuromuscular transmission of nerve impulses, as a result of what there is relaxation of facial muscles and the formation of wrinkles. It is the strongest organic poison known to science among the organic toxins and one of the most toxic substances. The penetration of the botulinum toxin in the body causes a

toxic heavy defeat botulism, which in natural condition that occurs in humans, horses, birds, cattle, fur animals. The first information about botulinum toxin appeared in Germany in 1820 - as a result of death inquiry of several people. It was established that the toxin, which had been in sausage became the cause of death. These bacteria were first isolated by the Belgian doctor Emil Van Ermengem. Only in 1944 botulinum toxin was isolated from the pure culture of bacteria and its property to block neuromuscular transmission was found in 1949.

What is treated with botulinum toxin? In excessive sweating, botulinum toxin inhibits excessive secretion of the sweat glands in the underarms, palms and feet, that is why it is shown for therapeutic purposes in hyperhidrosis. Before the procedure, you should conduct a test of the Minor (iodine - starch test) to identify problematic areas of hyperhidrosis. Approximately 50 units of botulinum toxin is introduced in one zone.

In recent years, botulinum toxin has proved itself among neurologists with the property of neurotransmitters production reduction in the brain. It makes it possible to reduce the intensity of headache in migraine and tension headache. Urinary incontinence is a fairly common problem among women. Botulinum injections of the neurotoxin effect on spasms of the bladder muscles, reducing their activity, but not completely paralyzing, in consequence of which people can control their urges. Depending of the place of administration of the toxin, any spasms can be removed. This is taken into account by specialists of maxillofacial surgery. If it is injected into the main masticatory muscle in bruxism, then after a few days in patients the gnashing of teeth decreases, and after a while it disappears altogether.

Compared to steroid monotherapy, foot pain, combined treatment with the introduction of botulinum toxin is more effective, which facilitates recovery.

American physician Eric Phinz proved that botulinum toxin can treat depression. During experiencing emotions, certain mimic muscles are reduced, and a characteristic expression of the person is formed - an expression of joy, sorrow, anger, surprise, and dissatisfaction. Most of the negative emotions are associated with contractions of the muscles of the interbranch area and there are characteristic folds. In accordance with the law of reverse mimic connection, muscles reduction is associated with one or another emotion, the brain receives signals, amplifying the experiences of this emotion. Are we constantly frowning? The most acute worry is all the negative! Studies have shown that when relaxing with the help of botulinum toxin muscles the mood improves, symptoms of depression diminish. This effect was also an accidental clinical finding: American physician Eric Phinzas tried to smooth the wrinkles of his forehead and intercostal area of his mother suffering from depression.

**Keywords:** botulinum toxin therapy. Botox, migraine, hyperhidrosis, cerebral palsy.

Стаття надійшла в редакцію 05.06.2019 р.

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.144.  
УДК 612.06:57.034

## ЗНАЧЕННЯ ХРОНОРИТМІВ У РЕГУЛЯЦІЇ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С.Б. Семененко<sup>1</sup>, І.Р. Тимофійчук<sup>2</sup>, Л.Д. Борейко<sup>3</sup>, О.І. Юрків<sup>4</sup>, К.В.Слободян<sup>5</sup>

*Вищий державний навчальний заклад України „Буковинський державний медичний університет”, кафедра фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата, Чернівці Україна,  
<sup>1</sup>Researcher ID 1-1015-2016, ORCID ID: 0000-0002-6124-1938,  
<sup>2</sup>Researcher ID 1-1185-2016, ORCID ID: 0000-0003-2617-9697,  
e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua*

**Резюме.** Згідно з даними літературних джерел, біологічні ритми людини – це певні частоти, від швидкості і сповільнення яких залежить функціонування органів і систем організму людини, її психологічний стан. У здорових людей ритми фізіологічних процесів синхронізовані як між собою, так і з ритмами навколишнього середовища, а синхронізація біоритмів, збереження їх фазових співвідношень забезпечують оптимальні умови функціонування організму і є ознакою здоров'я.

Роль епіфізу і епіфізарного гормону мелатоніну в добовій і сезонній ритміці, режимі сну-активності на сьогоднішній день є беззаперечною. У тварин і людини секреція мелатоніну епіфізом співпадає зі звичайними годинами сну. Існує гіпотеза, що мелатонін відіграє важливу роль у відкритті так званих воріт сну та в гальмуванні режимів активності. Секреція мелатоніну підпорядкована циркадіанному ритму. Концентрація гормону в крові максимальна в темний час доби, мінімальна – у світлий. Синтез і активність гормону збільшується після заходу сонця, а пік концентрації відзначається близько 3-ї години ночі.

Мета цього дослідження полягає у вивченні хроноритмів регуляції фізіологічних функцій організму людини та аналізі впливу десинхронозу.

Матеріали і методи. Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, де висвітлюються фізіологічне значення хроноритмів та проблеми десинхронозу.

Обговорення результатів. Аналіз змін хроноритмів та їх неузгодженість допомагає визначати нові підходи для діагностики, профілактики та вдосконалення часових схем терапевтичних заходів при захворюваннях різних форм перебігу.

**Висновки.** Отримані дані вказують на вплив процесів десинхронозу на органи і системи організму та пояснюють роль механізмів адаптації організму до навколишнього середовища.

**Ключові слова:** хронобіоритми, мелатонін, шишкоподібна залоза, супрахіазмальні ядра гіпоталамуса, десинхроноз.

**Вступ.** Згідно з даними літературних джерел, біологічні ритми людини – це певні частоти, від швидкості і сповільнення яких залежить функціонування органів і систем організму людини, її психологічний стан. За час існування життя на Землі сформувались певні цикли, які точно і періодично повторюються в часі і просторі. Відповідно до них відбуваються багато процесів в людському організмі. Якщо людина живе не у відповідності з цими процесами, настає десинхроноз – порушення роботи хронобіоритмів [1].

**Обґрунтування дослідження.** Про ритмічну організацію окремих функцій організму лікарям відомо давно [1]. У тибетській медицині поняття біоритмів стало базовим в уявленні про функціонування організму, а їх вивчення сформувалось у ХХ сторіччі як напрям медико-біологічних досліджень [2]. Встановлено існування множини періодичних процесів, різнобічність їх зв'язків у біологічних системах [3]. Це сприяло визнанню принципу ритмічності як універсальної форми організації живої природи. У здорових людей ритми фізіологічних процесів синхронізовані як між собою, так і з ритмами навколишнього середовища [4], а синхронізація біоритмів, збережен-

ня їх фазових співвідношень забезпечують оптимальні умови функціонування організму і є ознакою здоров'я [5].

**Мета** цього дослідження полягає у вивченні хроноритмів регуляції фізіологічних функцій організму людини та аналізі впливу десинхронозу.

**Матеріали і методи.** Аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, де висвітлюється фізіологічне значення хроноритмів та проблеми десинхронозу.

**Обговорення результатів.** Адаптація організмів у процесі еволюції відбувалася в напрямку розвитку їх структурної організації і узгодженості у часі та просторі діяльності різних функціональних систем [6]. Над проблемою сприйняття часу тваринами і людиною працювали І.П. Павлов, В.М. Бехтерев, С.С. Корсаков. Екологічні і фізіологічні аспекти ритмічних процесів вивчав В.В. Слонім. Роль біоритмів у регуляції функцій організму, їх зміни в умовах космічного польоту – В.В. Парін.

Стабільність періодичності зміни освітленості, температури, вологості, геомагнітного поля й інших параметрів довкілля, зумовлених рухом Землі і Місяця навколо Сонця, дозволила живим системам у

процесі еволюції виробити стабільні і стійкі до зовнішньої дії часові програми, проявом яких є біоритми [7].

Л.О. Бондаренко вважає, що всі фізіологічні процеси мають ритмічний характер і проходять із визначеною періодичністю на різних рівнях організації – від молекулярного до організового і популяційного, тому ритми окремих показників і функцій у нормі синхронізовані між собою, що забезпечує високу надійність функціонування організму, а також завдяки ритмічним змінам стає можливим існування живих організмів в складному та динамічному середовищі. Фотоперіод відіграє значну роль у синхронізації циркадіанних ритмів функціонування живих істот, забезпечуючи всім органам і системам умови для виявлення максимальної активності вдень і відпочинку вночі [6].

Ритмічність розглядається як обов'язкова властивість живої матерії на всіх рівнях організації, а вивчення ритмів функціонування різних систем організму, чинників, що впливають на їх формування, представляє безпосередній інтерес для сучасної біології і медицини [8].

З'ясуванням організації біологічних систем, ролі чинника часу у здійсненні біологічних явищ і поведінці живих систем, природи, умовами виникнення і значення біоритмів для організмів займається біоритмологія. Один із напрямів біології – хронобіологія – вивчає біоритми та механізми, що лежать в їх основі [9].

Н.А. Агаджанян встановив, що на межі біоритмології і клінічної медицини знаходиться хрономедицина, яка вивчає біоритми у процесі перебігу різних захворювань, розробляє раціональні схеми лікування і профілактики, з урахуванням біоритмів і їх порушень [10].

Біоритми – результат природнього добору. У боротьбі за існування виживали тільки ті організми, які могли сприймати час і реагувати на нього. Відомо близько 900 функцій, які мають добову періодичність. Різні функції організму мають неоднаковий ритм інтенсивності [11].

Характер змін добового ритму функцій визначається дією етіологічного чинника та відображає специфіку патологічних процесів, які викликали таку перебудову, тобто носить діагностичну інформацію. Дослідження хронобіологічних закономірностей створює теоретичну базу для розробки методів виділення факторів ризику розвитку, ранньої діагностики, прогнозу патології. Досвід інших країн може бути використаний лише частково, оскільки на хронобіоритми впливають спосіб життя, інтенсивність фізичного навантаження упродовж доби, співвідношення тривалості періодів сну і активності, пора року. Від корекції хронобіологічних порушень залежить злагоженість функціонування структур організму, отже, повноцінне відновлення [8].

Упродовж доби змінюється інтенсивність мітотичного поділу: найвища швидкість поділу клітин у ранкові години, вночі вона знижується. Активність у ниркових клубочках найвища між 3 год ночі і 6 год ранку [9]. У більшості людей найвища біоелектрична

активність мозку спостерігається ранком (з 8 год до 12 год), ввечері (між 17 год і 19 год). Проте є індивідууми, в яких висока працездатність припадає на нічні години (особливо при розумовій праці) [10].

Кількість кров'яних пластинок у периферичній крові людини зменшується вночі і збільшується в ранкові і денні години. Вміст ангіотензину найвищий ранком і знижується до мінімуму о 18 год, тому дані добової активності різних систем людини необхідно враховувати у клініці [11]. Для визначення ритмів, які синхронні з ритмами середовища, вживають терміни циркадіанний (навколдобовий), циркадіальний (навколопримісний), циркалунарний (навколомісячний), циркануальний (навколорічний) [7].

Для опису ритму використовують наступні параметри: період або частоту, амплітуду – максимальне відхилення від середньої, фазу – позитивну або негативну, акрофазу – час максимального відхилення [8]. При аналізі багатьох фізіологічних параметрів можна виявити денні відтворювані типи піку величини цього параметру і його найнижче значення [10].

Виділяють ритми високої, середньої і низької частоти. Високочастотні ритми включають біоритми з періодом від долі секунди до 30 хв. До них відносять ритми електричної активності головного мозку, м'язів серця, ритм дихальних рухів [2]. Реєстрація високочастотних ритмів органів і тканин широко використовується для діагностики різних захворювань і оцінки функціонального стану відповідних органів і систем [10].

Згідно з класифікацією Халберга біоритми поділяють на групи залежно від їх частоти:

1. високочастотні (менше 0,5 год).
2. Середньої частоти: ультрадіанні (від 0,5 год до 20 год), білядобові, інфрадіанні (від 28 год до 6 діб).
3. Низької частоти: білянедільні, навколомісячні, білярічні.

Залежно від біологічної ролі, ритми розглядають як адаптивні, так і функціональні [11].

Прийнято концепцію про циркадіанну систему організму, функціональними ланками якої є супрахізмальні ядра гіпоталамуса (СХЯ), шишкоподібна залоза (ШЗ), сітківка і нервові шляхи, що їх сполучають [6]. СХЯ розглядаються як основний генератор біоритмів більшості функцій організму, що надзвичайно чутливий до впливу різних чинників довкілля [7].

Дослідженнями Е.Б. Арушаняна встановлено, що найважливішим регулятором активності СХЯ є нейрогормон мелатонін, що синтезується здебільшого в епіфізі мозку у темновий проміжок доби і виконує роль основного сигналу, який узгоджує ритми функцій імунної та ендокринної систем із коливаннями освітлення і температурою навколишнього середовища [11].

Ендогенна регуляція продукції мелатоніну здійснюється СХЯ, а зовнішня корекція – фотоперіодом [11].

Виділяють два види десинхронозу – внутрішній (неузгодженість біологічних ритмів організму) і зовнішній (порушення синхронізації власних біоритмів організму з ритмами навколишнього середови-

ща). Десинхронози можуть бути як причиною патологічних станів, так і супроводжувати їх [10].

Прояви десинхронозу відмічені при багатьох захворюваннях серцево-судинної, дихальної, ендокринної, травної, сечовивідної та інших систем. Це проявляється порушенням сну і настрою, часу рефлексу, екскреторної функції нирок, сезонною депресією, артеріальною гіпо- та гіпертензією з нічним підвищенням кров'яного тиску, сезонним загостренням виразкової хвороби, бронхіальною астмою, пітливістю долонь, колагенозами та іншими хронічними захворюваннями. Особливо помітні зміни температури тіла. Вночі вона приблизно на 1°C нижча, ніж вдень [5].

**Обговорення результатів.** На сьогодні біоритмічні підходи в Україні розвиваються практично у всіх галузях медицини, так як прогнозовані циркадіанні коливання можуть допомогти в діагностиці певних захворювань, а метою хронотерапії є синхронізація лікування з внутрішніми коливаннями інтенсивності патологічних процесів.

**Висновки.** Аналіз змін хроноритмів та їх узгодженість допомагає визначити:

1. Нові підходи для діагностики, профілактики та вдосконалення часових схем терапевтичних заходів при захворюваннях різних форм перебігу.
2. Вплив процесів десинхронозу на органи і системи організму.
3. Роль механізмів адаптації організму до навколишнього середовища.

#### References:

1. Bedont JL, Newman EA, Blackshaw S. Pattering, specification, and differentiation in the developing hypothalamus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2015; 4 (5):445-68.
2. Semenenko SB, Karatieieva SU, Slobodian KV, Bacun OV, Yurkiv OI. Peculiarities of the influence nitrogen monoxides synthesis blockade on circadian organization of kidney acid-regulating function under conditions of pineal gland hyperfunction. *Wiadomosci Lekarskie.* 2018; LXXI (9):1681-1684.
3. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J. Pineal Res.* 2015; 59(4):403-19.
4. Vinod C, Jagota A. Melatonin reduces traumatic brain injury-induced oxidative stress in the cerebral cortex and blood of rats. *Neural Regen. Res.* 2016; 9(11):1112-1116.
5. Bondarenko OV. Melatonyn v zhyzny cheloveka. Karachentsev YuY, redaktor 100 yzbrannykh lektsiy po endokrynolohyy. Выр. 2. Kharkov: SAM.; 2015, P.761-776.
6. Labunets IF. Rol epifiza v rehuliacii biorytmiv funktsii imunnoi systemy pry starinni [dysertatsiia]. Kyiv; 2012. P.320.
7. Rappoport SY, redaktor. Melatonyn: perspektyvy pryumeneniya v klynuyke. Moskva: YMA-PRESS; 2012. P.172.
8. Venegas C, Garcia JA, Esgames G, Ortiz F, Lopez A, Doerrier C, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J. Pineal res.* 2012; 52(2):217-27.

9. Pekny M, Wilhelmsson U, Pekna M. Melatonin antioxidative defense: Therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox. Res.* 2014; 23(3):267–300.

10. Agadzhanian NA, Brunin DV, Radysh IV. Chronophysiological features of Central hemodynamic in women of reproductive age. *Technol Liv Sys.* 2014; 11(1):3-4.

11. Arushanian ЭВ. Hormon mozghovoi zhelezы эрyфyза: melatonyn Unyversalnyi estestvennyi adaptohen. *Uspekhy fyzyol. nauk.* 2012; 43 (2):82-100.

УДК 612.06:57.034

#### ЗНАЧЕНИЕ ХРОНОРИТМОВ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА: ЛИТЕРАТУРНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

С.Б. Семененко<sup>1</sup>, И.Р. Тимофийчук<sup>2</sup>, Л.Д. Борейко<sup>3</sup>, О.И. Юркив<sup>4</sup>, К.В. Слободян<sup>5</sup>

*Высшее государственное учебное заведение Украины „Буковинский государственный медицинский университет”, кафедра физиологии им. Я.Д. Киришенблата, Черновцы, Украина,*

<sup>1</sup>Researcher ID 1-1015-2016,  
ORCID ID: 0000-0002-6124-1938,

<sup>2</sup>Researcher ID 1-1185-2016,  
ORCID ID: 0000-0003-2617-9697,

*e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua*

**Резюме.** Согласно данным литературы, биологические ритмы человека – это определенные частоты, от скорости и замедления которых зависит функционирование органов и систем организма человека, его психологическое состояние. В здоровых людей ритмы физиологических процессов синхронизированы как между собой, так и с ритмами внешней среды, а синхронизация биоритмов, сохранение их фазовых соотношений обеспечивают оптимальные условия функционирования организма и являются признаком здоровья.

Роль эпифиза и эпифизарного гормона мелатонина в суточной и сезонной ритмике, режиме сна-бодрствования на сегодняшний день есть бесспорной. Существует гипотеза, что мелатонин играет важную роль в торможении режимов активности, а не в прямом действии на сомногенные структуры головного мозга. Секреция мелатонина подчинена циркадианному ритму. Концентрация гормона в крови максимальная в темное время суток, минимальная – в светлое. Синтез и активность гормона увеличивается после заката солнца, а пик концентрации отмечается приблизительно в 3 часа ночи.

Целью нашего исследования есть изучение хроноритмов в регуляции физиологических функций организма человека и анализ влияния десинхроноза.

Материалы и методы. Анализ отечественной и зарубежной литературы, где освещается физиологическое значение хроноритмов и проблемы десинхроноза.

Результаты. Анализ изменений хроноритмов и их несогласованность помогает определять новые подходы для диагностики, профилактики и усовер-

шенствования часовых схем терапевтических мероприятий при заболеваниях разных форм течения.

**Выводы.** Полученные результаты указывают на влияние процессов десинхронизации на органы и системы организма и объясняют роль механизмов адаптации организма к внешней среде.

**Ключевые слова:** хронобиоритмы, мелатонин, шишковидная железа, супрахиазмальные ядра гипоталамуса, десинхронизация.

UDC 612.06:57.034

#### CHRONORHYTHMS SIGNIFICANCE IN REGULATION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF HUMAN ORGANISM: LITERATURE REVIEW

S.B. Semenenko<sup>1</sup>, I.R. Timofiychuk<sup>2</sup>, L.D. Borejko<sup>3</sup>, O.I. Yurkiv<sup>4</sup>, K.V. Slobodian<sup>5</sup>

*Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovyna State Medical University», department of Physiology named after Ya.D. Kirshenblat, Chernivtsi, Ukraine, <sup>1</sup>Researcher ID 1-1015-2016, ORCID ID: 0000-0002-6124-1938, <sup>2</sup>Researcher ID 1-1501-2016, ORCID ID: 0000-0001-5601-2244, e-mail: semenenko.svitlana@bsmu.edu.ua*

**Abstract.** According to literary sources, biological rhythms of humans are certain frequencies, the speed and slowing down of which depends on the functioning of organs and systems of the human body, its psychological state.

About the rhythmic organization of individual functions of the body, doctors know for a long time. In healthy people, the rhythms of physiological processes are synchronized both with each other, and with the rhythms of the environment, while the synchronization of biorhythms, the preservation of their phase relations provide optimal conditions for the functioning of the organism and is a sign of health.

Although the modern man has created an artificial temperature environment around him, but the temperature of his body varies over the course of the day, as many years ago, is that body temperature depends on the velocity of biochemical reactions.

By studying the organization of biological systems, the role of the factor of time in the implementation of biological phenomena and the behavior of living systems, nature, conditions of origin

and importance of biorhythms for organisms is engaged in biorhythmology. One of the areas of biology - chronobiology - studies biorhythms and mechanisms underlying them. The role of epiphysis and epiphyseal hormone melatonin in daily and seasonal rhythm, the sleep-activity mode is today uncontroversial. There is a hypothesis that melatonin plays a role in the discovery of so-called sleep gates, inhibition of activity regimes, and not in direct action on the somnogenic structures of the brain. With age, the activity of the epiphysis decreases, so the amount of melatonin decreases, the sleep becomes superficial and restless. Insomnia and sleep deprivation disappear, there comes a healthy, strong sleep that relieves fatigue and nervousness. During a calm, strong sleep in the body normalizes the work of all internal organs and systems, there is a relaxation of the muscles, resting the nervous system, the brain has time to process the information accumulated during the day, because of which the person feels active and healthy.

Secretion of the melatonin is subjected to circadian rhythm. The concentration of the hormone in the blood is maximum in the dark, minimum - in the light. At night, its concentration is 5-10 times higher than in the afternoon. Synthesis and activity of the hormone gradually increases after sunset, and the peak concentration is observed at around 3 am at night. The maximum amount of melatonin is synthesized in young people, with age the synthesis gradually decreases until the end of age. Seasonal fluctuations in hormone levels in human blood are also observed.

The purpose of our work is to study the chronorhythms in the regulation of physiological functions of the human body and to analyze the influence of desynchronization.

**Materials and methods.** Analysis of Ukrainian and foreign literature, which highlights the physiological significance of chronorhythms and problems of desynchronized ones.

**Results of the research and their discussion.** Analysis of changes in chronorhythms and their inconsistency helps to identify new approaches for diagnosis, prevention and improvement of timelines of therapeutic measures in diseases of various forms of course.

**Conclusions.** The obtained data indicate the influence of the processes of desynchronization on organs and systems of the organism and explain the role of mechanisms of adaptation of the organism to the environment.

**Keywords:** chronorhythm, melatonin, pineal gland, suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, desynchronization.

Стаття надійшла в редакцію 15.05.2019 р.

## **КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ**

DOI: 10.21802/artm.2019.2.10.148.  
УДК 616.831-005.98:616.89]-07-089

### **НАБРЯК ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА РЕАКТИВНИЙ ПСИХОЗ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ КОРОНАРНОЇ АНГІОГРАФІЇ І СТЕНТУВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**

М.І. Уляновська

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
кафедра сімейної медицини ФПДО, м. Львів, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-5927-2030,  
e-mail: u.marichka.i@gmail.com*

**Резюме.** Дані літератури свідчать, що після проведення процедури коронарної ангіографії і стентування нечасто виникають ускладнення з боку нервової системи. У зв'язку з цим, таким ускладненням зазвичай приділяється недостатньо уваги. У цій статті представлено клінічний випадок хворого 45р., який поступив у кардіологічне відділення із типовими симптомами стенокардії, що виникла вперше, з метою проведення планової коронарної ангіографії. Також у пацієнта виявлено гіпертонічну хворобу. В результаті обстеження у хворого знайдено критичний стеноз лівої коронарної артерії і проведено стентування ураженого сегмента. Через деякий час після процедури у хворого виникла та прогресувала неврологічна симптоматика: загальмованість, згодом – різке психомоторне збудження, порушення мови, орієнтації в просторі і часі, спостерігався с-м Бабінського з обох сторін. На консультацію викликано невропатолога, який рекомендував провести комп'ютерну томографію головного мозку. Під час дослідження виявлено набряк головного мозку, арахноїдальну кісту правої лобної частки конвексально. Через погіршення загального стану хворого переведено до реанімаційного відділення, де на фоні проведеної терапії неврологічна симптоматика регресувала. Проведено контрольну нейровізуалізацію, після чого хворий виписаний у задовільному стані. Проаналізувавши описаний клінічний випадок та літературні джерела, підсумуємо: у даного хворого виникло доволі унікальне ускладнення після коронарографії, причиною чого міг стати токсичний вплив ангіоконтрасту, що проявився через скомпрометований неврологічний анамнез.

**Ключові слова:** коронарографія, ускладнення, набряк мозку, реактивний психоз.

**Вступ.** Коронарографія (коронарна ангіографія) є інвазивним діагностичним методом, що виконується в умовах операційної шляхом введення контрастної речовини у гирло коронарних артерій (КА) під рентгенологічним контролем [1]. Коронарне стентування полягає у постановці металевого стента в ураженому сегменті КА з метою відновлення кровоплину і, таким чином, лікування ішемічної хвороби серця (ІХС). Вказані процедури набувають щораз більшої частоти застосування як в Україні, так і за кордоном. Зокрема, за даними Реєстру перкутанних коронарних втручань, у 2016 р. у центрах, що зареєстровані у вказаному реєстрі, було проведено 29142 коронарографії, а в 2017 р. – 32175, тобто на 10,4% більше. Також продовжується приріст кількості процедур стентування у пацієнтів з ІХС навіть після збільшення цього показника на 32% у попередньому (2016) році. У 2017 р. процедур стентування проведено на 12,6% більше, ніж у 2016 р. [2].

**Обґрунтування дослідження.** Враховуючи вищесказане, особливо актуальним здається вивчення ускладнень, що можуть виникнути в процесі чи після коронарної ангіографії та стентування. У контексті описаного в статті клінічного випадку вирішено зосередитись на ускладненнях з боку нервової системи. Дані літератури свідчать, що неврологічні порушення є рідкісними ускладненнями вказаних процедур [3],

при чому найчастіше мова йде про виникнення інсульту.

**Мета дослідження.** Метою роботи було вивчити дані літератури щодо виникнення неврологічних порушень у пацієнтів після коронарографії і стентування, представити клінічний випадок такого ускладнення, обговорити діагностичну тактику.

**Матеріали і методи.** Для виконання роботи було проаналізовано дані літератури, що знаходиться у вільному доступі, а також оглянуто і обстежено пацієнта А., 45 років, що перебував на лікуванні у кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги міста Львова» (КНП КЛШМД). Коронарографія проводилась на ангіографічному комплексі Siemens Axiom Artis dmp, комп'ютерна томографія – на томографі GE CT/e Dual (2004р.), магнітно-резонансна томографія – на апараті GE Signa HDxt 1,5 T.

**Результати дослідження.** Пацієнт поступив у відділення із *скаргами* на біль, що стискає, середньої інтенсивності, з локалізацією за грудиною, який виникав при фізичному навантаженні (ходьба під гору, по сходах), зменшувався після відпочинку чи прийому коронаролітиків, не мав жодної іррадіації, супроводжувався незначною задишкою, слабкістю.

Також пацієнт відзначав лабільність (підвищення до 160/90 мм рт. ст.) артеріального тиску (АТ).

Із анамнезу з'ясовано, що дані скарги виникли вперше 2 тижні назад на тлі повного здоров'я. У зв'язку з цим пацієнт звернувся та був госпіталізований у Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», звідки був скерований у КНП КЛШМД для проведення планової коронарографії.

В анамнезі життя звертає на себе увагу той факт, що пацієнт вказує на перенесений у сім-

надцятирічному віці менінгіт (деталей не пам'ятає). На момент поступлення об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна, конституція гіперстенічна. АТ – 125/85 мм рт. ст. Аускультативно: тони серця звучні, ритмічні, ЧСС – 70/хв.; в легенях – везикулярне дихання над усією поверхнею. Периферичні набряки відсутні.

*Електрокардіограма:* ритм синусовий, правильний, ЧСС – 70/хв., електрична вісь серця не відхилена, перехідна зона V3. Ознак ішемії не виявлено (Рис.1.).



Рис.1. Електрокардіограма в момент поступлення хворого у кардіологічне відділення.

*Ехокардіографія:* помірна гіпертрофія стінок лівого шлуночка (міжшлуночкова перегородка = 1,25 см, норма (N) – 0,6-1,1 см; задня стінка лівого шлуночка = 1,2 см, N – 0,6-1,1 см). Сегментарна скоротливість не порушена. Фракція викиду лівого шлуночка – 68%. Кальциноз аортального клапана +0,5. Легенева гіпертензія відсутня.

Виставлено *попередній діагноз:* ІХС. Стенокардія, що вперше виникла. Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь, ризик високий (3). Серцева недостатність I із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Пацієнту рекомендовано і проведено планову коронарографію. При обстеженні виявлено: правий тип. Ліва коронарна артерія (ЛКА) – протяжне критичне звуження проксимально-медіального сегмента LAD. Сх та права коронарна артерія – без стенотичних уражень. Використано 100 мл контрасту Томогексол-350. Враховуючи клінічну картину та дані коронарографії, вирішено вважати стеноз прокси-

мально-медіального сегмента LAD лівої коронарної артерії таким, що зумовлює симптоми, та рекомендовано провести стентування LAD стентом, що покритий ліками, пацієнт згоду дав. По провіднику Sion blue д.014'' проведено і за маркерами встановлено в місці стенозу стент коронарний Resolute 3,5x34 мм, проведено постдилатацію проксимальної частини стенту балоном Sprinter NC 4,5x15 мм під тиском 18 атм. Контрольна ангиографія – 100% відновлення просвіту артерії.

*Перебіг захворювання:* Через 20 хв після проведеної коронарографії і стентування ЛКА хворий відмічає дискомфорт за грудиною. Об'єктивно: хворий легко загальмований, мова дещо нерозбірлива, у часі, просторі та власній особі орієнтується правильно. Гемодинаміка: АТ 150/90 мм рт. ст., пульс – 74 уд./хв., ритмічний. На ЕКГ – ритм синусовий, правильний, ЧСС – 74/хв, Т(-) у відведеннях III, aVF (Рис.2.).

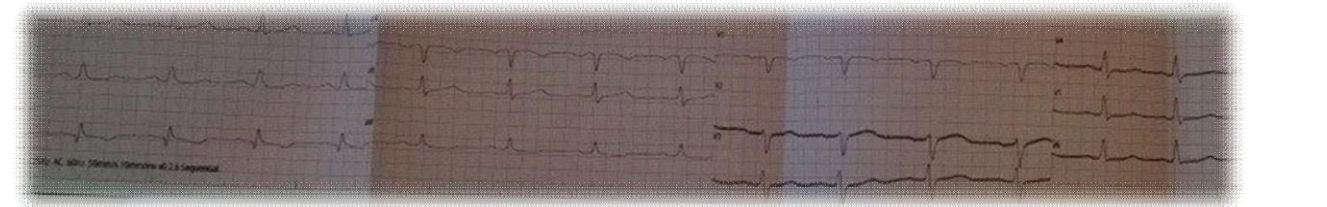


Рис.2. Електрокардіограма хворого через 20 хв після закінчення коронарографії.

Через 2 год. – стан хворого з негативною динамікою, загальмованість змінюється агресією. Гемодинаміка: 160/110 мм рт. ст., Ps – 90 уд./хв., ритмічний. Викликано чергового невропатолога. Неврологічно: виражене психомоторне збудження, інструкцій не виконує, не розмовляє («угукає»), зіниці D=S, обличчя симетричне, рухи в кінцівках збере-

жені, менінгеальні симптоми відсутні, фізіологічні рефлекси D=S, патологічний рефлекс Бабінського з обох сторін. Рекомендовано проведення комп'ютерної томографії головного мозку. Викликано чергового анестезіолога, з метою седації введено Sol. Sibazoni 0,5% 2.0 внутрішньом'язово (в/м). Через 35 хвилин стан хворого з негативною динамікою, наявне

психомоторне збудження, хворий неадекватний, по-ривається кудись іти, агресивний, перешкоджає виконанню будь-яких маніпуляцій (внутрішньовенні ін'єкції, вимірювання артеріального тиску). Хворому введено Sol. Chlorpromazini 25% 0.5 в/м, стан без особливої динаміки. Через 2 години повторно введено Sol. Sibazoni 0,5% 2.0 в/м. Хворий дещо спокійніший, вдалося виконати комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку (ГМ): Помірно виражений набряк ГМ. Гіпоплазія правої лобної частки з арахноїдаль-

ною кістою 52\*33мм конвексимально. Хворого переведено до відділення реанімації. На фоні лікування через 1,5 доби стан покращився, неврологічна симптоматика регресувала, наявна ретроградна амнезія. Проведено контрольну нейровізуалізацію. *Магнітно-резонансна томографія (МРТ) ГМ*: Дифузних та вогнищевих змін ГМ не виявлено. Конвексимальна арахноїдальна кіста в правій лобній частці 64\*26\*36 мм, лікворного сигналу, з помірною компресією прилеглих відділів (Рис.3.).

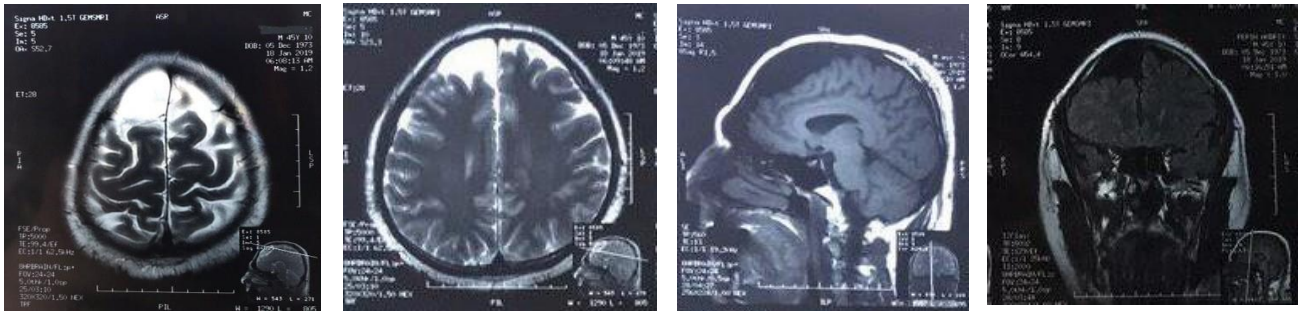


Рис.3. Магнітно-резонансні томограми хворого через 2 дні після поступлення в лікарню.

*Комп'ютерна електроенцефалографія (ЕЕГ)*: епілептиформна ЕЕГ. Через три дні після поступлення у лікарню, пацієнт був виписаний у задовільному стані під нагляд сімейного лікаря, кардіолога, невропатолога, виставлено *заключний діагноз*: ІХС. Стабільна стенокардія, функціональний клас II. Стентування ЛКА (15.01.19). Гіпертонічна хвороба Іст., 2ст., ризик високий. Серцева недостатність I, функціональний клас I із збереженою фракцією викиду. Реактивний психоз, набряк ГМ (15.01.19). Арахноїдальна кіста правої лобної частки ГМ.

**Обговорення результатів.** Представлений клінічний випадок характеризується тим, що після проведення коронарографії і стентування ЛКА у хворого виникло виражене психомоторне збудження, дезорієнтація, порушилась мова, з'явився двобічний рефлекс Бабінського. Оскільки неврологічним ускладненням ангиографії, яке найчастіше описується, є мозковий інсульт, у пацієнта було запідозрено гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) і проведено КТ ГМ для верифікації діагнозу. У результаті цього обстеження діагноз «ГПМК» було заперечено, однак знайдено арахноїдальну кісту великих розмірів, а також виявлено ознаки набряку мозку. Можна припустити, що кіста утворилася у пацієнта внаслідок перенесеного менінгіту. Також запідозрено, що причиною різкого погіршення стану хворого став набряк мозку.

**Висновки.** Дані літератури свідчать, що процедура ангиографії може ускладнюватись виникненням церебрального інсульту, хоча й дуже рідко (0,3-0,4%) [4]. У патогенезі в більшості випадків має значення церебральна мікроемболія, певну роль відіграють також крововиливи внаслідок агресивної дезагрегантної та антикоагулянтної терапії [5]. Лише в одному із опрацьованих джерел описується подібний клінічний випадок, коли після проведення нейроінтервенційного втручання у хворого виникла транзиторна енцефалопатія із дещо схожою клінікою. Вва-

жається, що причиною цього стану стала нейротоксичність контрасту та його екстравазація через порушений гемато-енцефалічний бар'єр [3]. На основі цього робимо висновок, що причиною виникнення надзвичайно рідкісного ускладнення у нашого хворого міг бути токсичний вплив ангиоконтрасту, який проявився настільки бурхливо внаслідок скомпрометованого неврологічного анамнезу (арахноїдальна кіста).

#### References:

1. Skybchyk VA, Melen YUP. Metod koronarohrafiyi ta stentuvannya koronarnykh arteriy v suchasniy kardiolo-hichniy praktytsi, ML. 2017; 1-2:137-138.
2. Sokolov MYU. Reyestr perkutannykh koronarnykh vmeshatelstv: rasshirennyy sravnitelnyy analiz rezultatov 2016 i 2017 goda. Ot reperfuzionnogo paradoksa k snizheniyu letalnosti, «Sertse i sudini». 2018; 3:9-27.
3. Leopoldo Guimaraens. Transient Encephalopathy from Angiographic Contrast: A Rare Complication in Neurointerventional Procedures, CardioVascular and Interventional Radiology, 2010; April, 33(2):383-388. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00270-009-9609-4>
4. Yankevich AA. Oslozhneniya koronarografii i perkutannogo koronarnogo vmeshatelstva, «Sertse i sudini». 2016; 4:125-136.
5. Morteza Tavakol, MD, Salman Ashraf, MD, and Sorin J. Brener, MD Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. Glob J Health Sci. 2012; Jan, 4(1):65-93.

УДК 616.831-005.98:616.89]-07-089

#### ОТЁК МОЗГА И РЕАКТИВНЫЙ ПСИХОЗ ПОСЛЕ КОРОНАРНОЙ АНГИОГРАФИИ И СТЕНТИРОВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.И. Уляновская

Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого, кафедра семейной  
медицины ФПДО, г. Львов, Украина,  
ORCID ID: 0000-0002-5927-2030,  
e-mail: u.marichka.i@gmail.com

**Резюме.** Данные литературы свидетельствуют, что после проведения процедуры коронарной ангиографии и стентирования нечасто возникают осложнения со стороны нервной системы. В связи с этим, таким осложнениям обычно уделяется недостаточно внимания. В этой статье представлен клинический случай больного 45р., который поступил в кардиологическое отделение с типичными симптомами стенокардии, возникшей впервые, с целью проведения плановой коронарной ангиографии. Также у пациента выявлено гипертоническую болезнь. В результате обследования у больного найдено критический стеноз левой коронарной артерии и проведено стентирование пораженного сегмента. Через некоторое время после процедуры у больного возникла и прогрессировала неврологическая симптоматика: заторможенность, затем - резкое психомоторное возбуждение, нарушение речи, ориентации в пространстве и времени, наблюдался с-м Бабинского с обеих сторон. На консультацию вызвано невропатолога, который рекомендовал провести компьютерную томографию головного мозга. В ходе исследования выявлен отек головного мозга, арахноидальную кисту правой лобной доли конвексально. Из-за ухудшения общего состояния больной переведен в реанимационное отделение, где на фоне проводимой терапии неврологическая симптоматика регрессировала. Проведено контрольную нейровизуализацию, после чего больной выписан в удовлетворительном состоянии. Проанализировав описанный клинический случай и литературные источники, подытожим: у данного больного возникло довольно уникальное осложнения после коронарографии, причиной чего могло стать токсическое воздействие ангиоконтраста, проявившееся из-за скомпрометированного неврологического анамнеза.

**Ключевые слова:** коронарная ангиография, осложнение, отёк мозга, реактивный психоз.

UDC 616.831-005.98:616.89]-07-089

#### CEREBRAL EDEMA AND REACTIVE PSYCHOSIS AFTER THE CORONARY ANGIOGRAPHY AND STENTING: CLINICAL CASE

M.I. Ulianovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,  
Department of family medicine FPGE, Lviv, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0002-5927-2030,  
e-mail: u.marichka.i@gmail.com

**Abstract.** Coronary angiography is an invasive diagnostic method performed by introducing a contrast

agent into the coronary arteries (CA) under X-ray control. Coronary stenting is the implantation of a metal stent in the affected segment of the CA to restore blood flow. These procedures are getting more and more frequent applications both in Ukraine and abroad. Taking into account the foregoing, the study of the complications that may arise in the process or after coronary angiography and stenting seems particularly relevant. The literature data indicate that neurological disorders are rare complications of these procedures, often referred to as a stroke.

The article presents the clinical case of a patient of 45 years old who entered the cardiology department with symptoms of angina pectoris which appeared for the first time two weeks before, for a planned coronary angiography. The examination revealed a critical stenosis of the left coronary artery and a stenting of the affected segment was implemented. In 20 minutes after the coronary angiography and stenting of the LCA, the patient noted discomfort behind the sternum. Objectively: the patient is mentally inhibited, the speech is indecisive, he oriented correctly in time, space and his own person. Hemodynamics: blood pressure - 150/90 mm Hg., pulse - 74 beats / minute, rhythmic. ECG - sinus rhythm, correct, heart rate - 74 / min, T (-) in III, aVF. 2 hours later. - a state of a patient with a negative dynamics, the inhibition is replaced by aggression. Hemodynamics: 160/110 mm Hg. Ps. - 90 av./min., rhythmic. Neurological status: pronounced psychomotor excitation, patient does not follow the instructions, does not speak, pupils D = S, symmetrical face, movements in the limbs are preserved, meningeal symptoms are absent, physiological reflexes D = S, abnormal reflex of Babinsky on both sides. As the most frequently described neurological complication of the angiography is a cerebral stroke, this patient was suspected of acute cerebrovascular accident and a CT scan of the brain was performed to verify the diagnosis. As a result, the diagnosis of stroke was not confirmed, but the large arachnoid cyst was found, as well as signs of cerebral edema. It can be assumed that the cyst has been formed as a result of meningitis. It is also suspected that the sharp deterioration in the patient's condition happened due to the brain edema. The patient was transferred to the intensive care unit. After 1.5 days the symptoms regressed, retrograde amnesia was present. Three days after admission to the hospital, the patient was discharged in satisfactory condition under the supervision of a family doctor, a cardiologist, a neuropathologist. Control neuroimaging was conducted. MRI: No diffuse and focal changes in the brain were detected. Convexital arachnoid cyst in the right frontal lobe 64 \* 26 \* 36 mm, with moderate compression of the adjacent parts was found. EEG was conducted, epileptiform EEG was diagnosed.

This patient has a rather unique complication, the cause of which could be the toxic effect of angiographic contrast due to a compromised neurological history.

**Keywords:** complications of the coronary angiography, brain edema, reactive psychosis.

Стаття надійшла в редакцію 10.03.2019 р.

**Вимоги до оформлення статей**

Автору, який надсилає статтю до редакції журналу, необхідно зареєструватися на сайті журналу «Art of Medicine» та подати статтю за наступним посиланням <http://art-of-medicine.ifmmu.edu.ua>, а також копію статті необхідно надіслати на електронну пошту журналу [artmedifdmu@gmail.com](mailto:artmedifdmu@gmail.com)!!!

Назва файлу повинна відповідати прізвищу першого автора!!!

Редакція журналу «Art of Medicine» бере до розгляду для публікації статті за умови, що ні рукопис, ні будь-яка його частина, таблиці, рисунки не були опубліковані раніше в друкованій чи електронній формі і не перебувають на розгляді для публікації у іншому журналі.

**Категорія статей.**

- Дискусійні і проблемні статті
- Оригінальні дослідження
- Огляд літератури
- Випадки з практики
- Організація охорони здоров'я
- Медична освіта
- Реабілітація

**Мова публікації.**

Мова статті: українська, російська, англійська, польська, французька, німецька.

Автор зобов'язаний ретельно вчитати і відредагувати текст рукопису. Зміст викладати чітко, без повторень, користуватися українським правописом, вживати українську термінологію і дотримуватися норм літературної української мови (при публікації іншими мовами - російська, англійська, польська, французька, німецька відповідно). Одиниці виміру вказувати за системою СІ.

**Вимоги до оформлення статей.**

Рукопис необхідно оформити за допомогою MS Office на стандартному аркуші формату А4 (210x297 мм), шрифт – «Times New Roman», розмір шрифту – 14, інтервал – 1,5, абзацний відступ - 1,25 мм, вирівнювання - по ширині. Поля документа - 20 мм (з усіх сторін), обсяг - від 10 до 25 сторінок.

**Структура статті:**

- Шифр УДК.
- Назва статті (великими літерами (необхідно виділити текст і натиснути на вкладці «**Основне**» у групі «**Шрифт**» кнопку «**Змінити регістр**» (Aa) - щоб усі букви в тексті набули верхнього регістра, клацніть «**УСІ ВЕЛИКІ**»), жирним шрифтом, вирівнювання по середині, одинарний міжрядковий інтервал).
- Ініціали автора (авторів), прізвище, мовою статті (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб!) – нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Установа (повна назва, кафедра, місто, країна, ORCID ID, e-mail) – курсивом, нежирним шрифтом, вирівнювання по лівому краю, одинарний міжрядковий інтервал.
- Резюме пишеться мовою статті на початку, а інші резюме пишуться в кінці статті (українська, російська мови об'єм 1500 знаків), (англійське резюме повинно складати 3000 знаків), яке повністю розкриває зміст статті, для оригінальних досліджень містити чітко виділені цілі, методи, результати дослідження та висновки. До резюме додається переклад російською та англійською мовами ініціали та прізвища автора (авторів), назви статті та установи.
- Ключові слова (українською, російською і англійською мовами) – не більше 5 слів чи словосполучень (пишуться в кінці кожного резюме).

**Основні розділи статті:**

**1. Вступ:** повинен надати читачеві всю інформацію (в тому числі довідкового характеру), необхідну для того, щоб зрозуміти Ваші дослідження, і причини по яких Ви їх проводите. У цьому розділі статті необхідно створити background (передумови до проведення дослідження: дати загальне розуміння проблеми, якою Ви займаєтеся, і аргументовано обґрунтувати актуальність Вашого дослідження).

**2. Обґрунтування дослідження:** Цей розділ статті повинен дати відповідь на питання про необхідність проведеного автором дослідження. Розділ статті «**Обґрунтування дослідження**» має на меті висвітлити невирішені іншими вченими частини досліджуваної проблеми і вказати на «нішу» досліджень, не зайнятою іншими вченими в даній проблемі (зрозуміло, відповівши на два питання, сформульованих вище). Даний розділ пишеться на підставі публікацій періодичних наукових видань (книги, підручники, монографії до таких не належать). Огляд періодики з проблеми, що досліджується автором, повинен включати джерела не більше 5-річної давності і обов'язковий огляд закордонних наукових періодичних видань з проблеми, що досліджується автором. Кількість іноземних джерел повинно бути не менше 40 %. Допустимий рівень самоцититування – не більше 30 %. Обов'язковим при використанні посилань на літературні джерела є критичний аналіз даних джерел, тобто зазначення того, що авторам цих робіт вдалося досягти, а чого не вдалося. При цьому бажаний такий аналіз по кожному джерелу (використання широкого діапазону посилань типу «в роботах [3–7]» не рекомендується).

Розділ «**Обґрунтування дослідження**» повинен дати читачеві розуміння того, для чого проводилося дослідження, результати якого автор збирається опублікувати в даній статті.

**3. Мета дослідження:** у даному розділі необхідно чітко сформулювати мету дослідження, яка повинна логічно випливати з розділу «**Обґрунтування дослідження**». Мета дослідження, що сформулюється автором, може являти собою і формулювання *Гіпотези*, яку автор хотів підтвердити або спростувати.

**(ПОРАДА:** Не пишійте фрази типу: «Метою нашої роботи було порівняння препарату А і препарату В при патології С».

Пишіть те, що дозволило б зрозуміти, *що саме автори очікують побачити в результаті такого порівняння*).

**4. Матеріали і методи:** *Матеріали* – мається на увазі, що автор повинен довести репрезентативність представленого матеріалу: характеристики хворих (чи інших об'єктів дослідження), спосіб їх відбору та умови проведення дослідження (база проведення дослідження) повинні бути викладені настільки детально, щоб читач міг самостійно вирішити, чи правильно вони описані і чи відповідає опис конкретних умов його клінічної практики?

**(ПОРАДА:** для задоволення вимог репрезентативності автор повинен пояснити 3 головні моменти:

– Відповісти на питання: «Чому було обрано саме цей, а не інший матеріал?»

- Повинен бути викладений принцип відбору матеріалу (описані критерії включення/виключення об'єктів дослідження).
- Повинен бути пояснений принцип і сенс поділу матеріалу на будь-які групи (за віком, статтю тощо).

**Увага!** Пояснення типу «традиційно» і подібне неприйнятно.

**Методи** – в цій частині розділу необхідно:

- Обґрунтувати, чому був застосований саме цей, а не якийсь інший метод.
- Сформулювати критерії оцінки ефекту або результату застосовуваного методу.

**Увага!** Методи кількісного аналізу краще, ніж описові. Тому, якщо вони не застосовуються і їх відсутність не має видимого обґрунтування, потрібно вказати, *чому не використовуються методи статистики*. Даний розділ необхідно назвати так, щоб були зрозумілі «експериментальна» і «методична» складові авторського дослідження.

Написана стаття з використанням програмного забезпечення для обробки статистичних даних чи інших методик, автору необхідно вказати номер ліцензії програми або де знаходиться програма чи посилання в інтернеті.

**5. Результати дослідження:** у цьому розділі необхідно відобразити всі отримані під час дослідження результати, причому тільки в такому вигляді, який можна сформулювати як «голі факти». Інтерпретувати результати в цьому розділі не потрібно! У цьому розділі рекомендується подавати матеріали наступним чином:

- Як і в розділі «Матеріали і методи» результати, які відповідають різним експериментам, можна розділити на підрозділи;
- Результати повинні бути представлені в логічному порядку, причому рекомендується приводити результати в порядку важливості, не обов'язково використовувати той порядок, в якому проводилися експерименти;
- Не слід дублювати дані, які наведені на малюнках, графіках і в таблицях. Поширеною помилкою є приведення даних, відображених в малюнках і таблицях в тексті статті. Замість цього в тексті статті слід узагальнити той матеріал, який читач знайде в таблиці або звернути увагу читача на головні пункти в наведеному малюнку або таблиці. Читачеві, як правило, легше читати дані в таблиці, ніж в тексті статті.

**(ПОРАДА:** Існує відома приказка в англійській мові: «Картинка коштує 1000 слів». Це означає, що зображення може пояснити висновки набагато краще, ніж текст. Тим не менш, уникайте надмірних малюнків і таблиць. Якщо даних для повноцінних таблиць та рисунків не вистачає, краще цю інформацію описати в тексті).

**6. Обговорення результатів:** у даному розділі статті Ви повинні висловити свою точку зору на отримані результати дослідження. Іншими словами, необхідно дати відповідь на головне питання: «Що Ваші результати означають (у Вашій інтерпретації)?». У цьому розділі Ви повинні: обговорити Ваші результати в порядку від найбільш до найменш важливих; порівняти Ваші результати з результатами інших дослідників – які в них є розбіжності та обговорити їх причини; можна запропонувати додаткові дослідження для поліпшення або поглиблення отриманих результатів.

**7. Висновки:** у даному розділі статті обов'язково вкажіть ще раз основні узагальнюючі результати по Вашій роботі, звертаючи особливу увагу на відповідність висновків поставленої мети дослідження з розділу статті «Мета дослідження» – вони повинні збігатися. Це означає, що Висновки повинні відображати конкретні отримані автором результати, на підставі яких можна зробити висновок про наукову новизну і можливості практичного застосування результатів дослідження, викладених у статті.

**(ВАЖЛИВО!** Висновки мають бути подані таким чином, щоб читач (будь-то вчений або практикуючий лікар), прочитавши тільки Висновки, захотів прочитати всю статтю).

**8. Оформлення малюнків / таблиць:** наводяться в тексті статті, без обтікання; посилання на таблиці та малюнки наводяться також у тексті статті (табл. 1, рис. 1); всі рисунки повинні бути у форматі JPG (з роздільною здатністю 300dpi); у таблиці не повинно бути порожніх клітинок оформлені згідно з вимогами ДАКу України і розміщені по тексту.

**9. Література:** Список використаної літератури в статті необхідно оформити відповідно до стилю цитування **Vancouver Style**. Посилання на використані джерела оформляються у міру появи в тексті у квадратних дужках [1, 2, 3, 10]. Роботи, які в оригіналі опубліковані кирилицею, повинні бути транслітеровані латиницею. Літературу підписуємо словом References. Кількість літературних джерел не повинна перевищувати 15. Передача українських літер повинна здійснюватися згідно з Постановою Кабінету міністрів України №55 від 27 січня 2010 року «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею».

**Примітка:** 1. Буквосполучення «зг» відтворюється латиницею як «zgh» (наприклад, Згорани-Zghorany) на відміну від «zh» - відповідника української літератури «ж».

2. М'який знак і апостроф не відтворюються.
3. Транслітерація прізвищ та імен осіб і географічних назв здійснюється шляхом відтворення кожної літери латиницею.

Редакція наголошує, що основним джерелом наукової інформації є наукова стаття за **останні п'ять років!**

#### **10. Угода про передачу авторських прав:**

Підписання УГОДИ на публікацію та розповсюдження електронної версії статті.

- Відомості про авторів українською, російською та англійською мовами:

- П.І.Б. (повністю)
- Посада, звання, місце роботи, ORCID ID ([orcid.org/register](http://orcid.org/register))
- Контактний телефон та адреса електронної пошти (обов'язково), **кожної особи!**

Для з'ясування будь-яких питань щодо публікації статті автор (автори) можуть звертатися за адресою: [artmedifd-mu@gmail.com](mailto:artmedifd-mu@gmail.com)

**Статті без дотримання вимог до друку прийматися не будуть!**

## ДЛЯ НОТАТОК

Всі статті рекомендовано до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування, комп'ютерний набір і верстка редакції журналу «Art of Medicine».

Підписано до друку 28.05.2019 р. Формат А4. Обсяг до 31,25 ум. друк. арк.

Друк офсетний. Тираж – 100 прим.

Здійснено у видавництві Івано-Франківського національного медичного університету. Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05. 12.2005 р.

76018, м. Івано – Франківськ, вул. Галицька, 2.

Цілковите або часткове розмноження в будь – який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Відповідальність за зміст статті несуть автори статті.