ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ
№1 (Т. 26) 2022

ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
REPORTS OF VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Заснований: 17 жовтня 1994 року
Засновник: Вінницький державний медичний університет ім. М.І.Пирогова
Державна реєстрація: 18 вересня 2003
Видавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 4 рази на рік
№1 (Т. 26) 2022

Фахове наукове видання України у галузі медичних наук за спеціальністями 221, 222, 228, 229
Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України № 1188 від 24.09.2020
Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук за спеціальністю 091
Згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України №1471 від 26.11.2020

Журнал включений до міжнародної інформаційної наукометричної бази ***CrossRef, Index Copernicus, Google Schoolar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky***

Головний редактор

Мороз В.М.

Заступник головного редактора

Власенко О.В.
Петрушенко В.В.
Погорілий В.В.

Відповідальний редактор

Гунас І.В.

Секретар

Клімас Л.А.

Редакційна колегія

Василенко Д.А. , Власенко М.В., Гумінський Ю.Й., Заїка С.В., Камінський В.В., Малачкова Н.В., Мороз Л.В., Московко С.П., Puchalska L., Сарафинюк Л.А., Серебреннікова О.А., Сидюк А.В., Toro M.D., Фурман Ю.М., Шінкарук-Диковицька М.М., Wojcik W.

Редакційна рада

Булавенко О.В., Булат Л.М., Гаврилюк А.О., Гайструк А.Н., Денисюк В.І., Дмитренко С.В., Дудник В.М., Жебель В.М., Кіщук В.В., Кукуруза Ю.П., Мостовий Ю.М., Очередько О.М., Піскун Р.П., Прокопенко С.В., Пухлик Б.М., Пушкарь М.С., Пшук Н.Г., Рикало Н.А., Саволюк С.І., Салдан І.Р., Сергета І.В., Станіславчук М.А., Степанюк Г.І.,Тихолаз В.О., Фіщенко В.О., Фоміна Л.В., Чайка Г.В., Шевчук Ю.Г., Школьніков В.С., Шувалов С.М., Яковлева О.О.

Адреса редакції:
21018, Україна, м.Вінниця,
вул. Пирогова, 56
Тел.: (0432) 43-94-11
Факс.: (0432) 46-55-30
E-mail: lora@vnmu.edu.ua

Address editors:
Pyrogov Str. 56,
Ukraine - 21018, Vinnytsia,
Tel.: (0432) 43-94-11
Fax: (0432) 46-55-30
E-mail: lora@vnmu.edu.ua

Технічні редактори: Л.О. Клопотовська, С.С. Левенчук, О.І. Паращук
Художній редактор: Л.М. Слободянюк
Перекладач: В.І. Гунас

Сайт журналу https://reports-vnmedical.com.ua

Підписано до друку 28.03.2022 р.
Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №6 від 31.03.2022 р.

Формат 60х84/8. Друк офсетний. Замовлення № 1037. Наклад 100.
Вінниця. Видавництво "Твори", Немирівське шосе, 62а, Вінниця, 21034
Телефон: 0 (800) 33-00-90, +38 (096) 97-30-934, +38 (093) 89-13-852, +38 (098) 46-98-043
e-mail: tvory2009@gmai.com; http://www.tvoru.com.ua

© Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2022
Вісник Вінницького національного медичного університету
Рецензуємий журнал
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №7901 від 18.09.2003

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Nabil Basim Yousif Haddad Transverse body sizes in men with benign nevi **6**

Набіль Басім Юсіф Хаддад Особливості поперечних розмірів тіла у чоловіків із доброякісними невусами **6**

Сенюк І. В., Кравченко В. М., Ткаченко О. В. Вивчення антиоксидантної та антицитолітичної активності екстракту з листя сливи домашньої **12**

Seniuk I. V., Kravchenko V. M., Tkachenko O. V. Study of antioxidant and anticytolytic activity of extract from Prunus domestica leaves **12**

Данилевич В. Міжхребцеві диски поперекового відділу хребта у чоловіків і жінок: розміри, співвідношення, моделювання **17**

Danylevych V. P. The lumbar intervertebral discs in males and females: measures, correlation, modeling **17**

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Dudnyk V. M., Furman V. G., Kutsak O. V., Izyumets O. I. Heritable amegacariocytic thrombocytopenia: description of a clinical case **27**

Дудник В.М., Фурман В.Г., Куцак О.В., Ізюмець О.І. Спадкова амегакаріоцитарна тромбоцитопенія: клінічний кейс **27**

Кушта А. О. Оцінка динаміки відновлення акту ковтання в післяопераційному періоді у хворих з онкопатологією порожнини рота **31**

Kushta A. A. Evaluation of the dynamics of reconstruction of the act of swallowing in the postoperative period in patients with oncopathology of the oral cavity **31**

Gadzhula N. G., Fedyk T. V., Goray M. A., Yasko V. V. Vertical root fracture diagnosis in endodontically treated teeth **35**

Гаджула Н. Г., Федик Т. В., Горай М. А., Ясько В. В. Діагностика вертикального перелому кореня в ендодонтично лікованих зубах **35**

Кутовий О. Б., Денисова К. О. Фактори ризику виникнення панкреатичних фістул після панкреатодуоденальної резекції **39**

Kutovyi O. B., Denisova K. O. Risk factors for postoperative pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy **39**

Лисиця Ю. М., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В. Випадок хвороби Бехчета в практиці лікаря **44**

Lysytsia Yu. N., Pypa L. V, Svistilnik R. V. A case of Behcet's disease in the practice of a doctor **44**

Франчук У. Я., Хміль С. В., Маланчук Л. М., Маланчин І. М. Оптимізація ранніх маркерів діагностики прееклампсії на тлі метаболічного синдрому **49**

Franchuk U. Ya., Khmil S. V., Malanchuk L. M., Malanchyn I. M. Optimization of early markers for the diagnosis of preeclampsia on the background of metabolic syndrome **49**

Бартюк Р. С. Захворювання мілких судин мозку та варіабельність артеріального тиску **53**

Bartiuk R. S. Cerebral small vessel disease and blood pressure variability **53**

Фельдман Д. А. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження **59**

Feldman D. A. Dynamics of carbohydrate metabolism in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus during 6 months of follow-up **59**

Олійник В. С., Ющенко Л. О. Особливості перебігу грипу у дітей і сучасні можливості специфічної профілактики **66**

Oliynyk V. S., Yushchenko L. O. Peculiarities clinical course of influenza in children and modern opportunities for specific prophylactics **66**

Фоміна Л. В., Вернигородський С. В., Костюк О. Г., Костюков А. О. Невус Шпіц (випадок із практики) **72**

Fomina L. V., Vernygorodskyi S. V., Kostiuk O. G., Kostiukov A. O. Spitz Nevus (case study) **72**

Гощинський В. Б., Мігенько Б. О.,Свідерський Ю. Ю. Про особливості підготовки хворих із венозною трофічною виразкою в амбулаторних умовах до виконання радіочастотної абляції вен **77**

Goshchynsky V.B., Mihenko B. O., Sviderskyi Y.Y. On the peculiarities of preparation of patients with venous trophic ulcer in outpatient conditions for the performance of radiofrequency ablation of veins **77**

Piskun A. O. Aspirin and calcium as a preventive therapy of early and late preeclampsia 82

Піскун А. О. Аспірин та кальцій як превентивна терапія у жінок з ранньою та пізньою прееклампсією

МЕТОДИКИ

Хіміч С. Д., Бурковський М. І., Ошовський І. Н., Чемерис О. М., Фуніков А. В., Лутковський Р. А., Чорнопищук Р. М., Превар А. П., Кателян О. В. Порівняння успішності студентів на кафедрі загальної хірургії при різних формах навчального процесу 86

Khimich S. D., Burkovskyi M. I., Oshovsky I. N., Chemerys O. M., Funikov A. V., Lutkovskyi R. A., Chornopyschuk R. M., Prevar A. P., Katelyan O. V. Comparison of student performance on the department of general surgery with different forms of the educational process 86

Usenko O. Yu., Sydiuk A. V., Sydiuk O. Ye., Klimas A. S., Savenko G. Yu., Teslia O. T. Indications of oxygenation after thoracic operations depending on the method of selection of dual endobronchial tube used 91

Усенко О. Ю., Сидюк А. В., Сидюк О. Є., Клімас А. С., Савенко Г. Ю., Тесля О. Т. Показники оксигенації після торакальних операцій залежно від використаного метода підбору двопросвітної ендобронхіальної трубки 91

Шапринський В. В., Шапринський В. О., Очередько О. М. Математичне прогностичне моделювання реоклюзій у хворих з оклюзійно-стенотичними захворюваннями магістральних артерій інфраренального відділу аорти 95

Shaprynskyi V. V., Shaprynskyi V. O., Ocheredko O. M. A mathematical prognosis modelling of reocclusions in patients with occlusive-stenotic diseases of the main arteries of the infrarenal aorta 95

Сурсаєва Л. М., Жебель В. М. Предиктори розвитку та моделі прогнозування в діагностиці хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби 101

Sursaieva L. M., Zhebel V. M. Predictors of development and forecasting models in the diagnosis of chronic heart failure against hypertension 101

Князькова П.В., Гарбузова В.Ю. Аналіз розподілу rs4977574-поліморфних варіантів гена ANRIL у пацієнтів із гострим коронарним синдромом різної статі 108

Kniazkova P. V., Harbuzova V. Yu. Analysis of the redistribution of rs4977574-polymorphic variants of the ANRIL gen in patients with acute coronary syndrome of different sex 108

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Грохотов В. А., Орлова Н. М. Кадрові ресурси як складова забезпечення якості та доступності стоматологічної допомоги населенню України 113

Grohotov, V. A., Orlova, N. M. Personnel resources as a component of ensuring the quality and availability of dental care for the population of Ukraine 113

Кучеренко О. М., Чайка Г. В., Дан Н. В., Масік О. І. Актуальні питання та проблеми сексуальної освіти серед молоді на прикладі студентів ВНМУ ім. М. І. Пирогова 119

Kucherenko O., Chaika H., Dan N., Masik O. Actual problems of sexual knowledge among students of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya 119

Чорна В. В., Матвійчук М. В., Подолян В. М., Гуменюк Н. І., Хлєстова І. В. Альтернативні шляхи введення ресуситації на догоспітальному етапі при невідкладних станах 125

Chorna V. V., Matviichuk M. V, Podolyan V. M., Gumeniuk N. I., Khliestova I. V. Alternative ways to introduce resuscitation at the prehospital stage in emergency conditions 125

Горбатюк О., Шатковська А., Дудікова Л., Біньковська А., Васьків О., Герич О., Приймак І., Гарбузюк В. Корекція сексуальної дисфункції у жінок постменопаузального віку 130

Horbatiuk O., Shatkovska A., Dudikova L., Binkovska A., Vaskiv O., Gerich O., Pryimak I., Harbuziuk V. Correction of sexual dysfunction in postmenopausal women 130

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

Якименко О. Г., Сучок С. О. Абдомінальний біль у дітей при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та з гострими ускладненнями цукрового діабету I типу: огляд літератури 135

Yakymenko O., Suchok S. Abdominal pain in children with intraabdominal purulent diseases and acute complications of type I diabetes mellitus: a non-systematic review 135

Фегер О. В. Злоякісні новоутворення органів дихання як проблема сучасності **142**

Feger O. Malignant neoplasms of the respiratory system as a problem of nowadays **142**

Нетроніна О. В., Маслак Г. С., Бондаренко О. С., Черноусова Н. М., Абраімова О. Є. Аберантне глікозилювання пухлин головного мозку **148**

Netronina O. V., Maslak H. S., Bondarenko O. S., Chernousova N. M., Abraimova O. E. Aberrant glycosylation of brain tumors **148**

Горовий В. І., Шапринський В. О., Барало І.В., Капшук О. М., Морару-Бурлеску Р. П., Сулейманова В. Г., Горовий О. В., Довгань І. І., Гураль Д. М. Лапароскопічна залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати (огляд літератури) **153**

Gorovyi V. I., Shaprynskyi V. O., Baralo I. V., Kapshuk O. M., Moraru-Burlesku R.P., Suleimanova V. G., Horovyi O. V., Dovgan I. I., Hural D. M. Laparoscopic retropubic prostatectomy in the surgical treatment of benign prostatic hyperplasia (literature review) **153**

Данилів С. І., Бучко О. В. Використання Callisia fragrans L. у народній та офіційній медицині **160**

Danyliv S. I., Buchko O. V. Using of Callisia fragrans L. in folk and official medicine **160**

ХРОНІКА

Мазур О. П. Книжкові скарби: колекції сектору рідкісної книги та рукописів Наукової бібліотеки ВНМУ ім. М. І. Пирогова **165**

Mazur O. P. Book treasures: collections of the sector of rare books and manuscripts of the Scientific Library of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya **165**

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-01
UDC: 616.5-003.829-037-084-07

TRANSVERSE BODY SIZES IN MEN WITH BENIGN NEVI

Nabil Basim Yousif Haddad
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pyrogov street, 56, Vinnytsya, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: *nabil.basim@gmail.com*

Received: November, 23, 2021; Accepted: December, 28, 2021

Annotation. *Malignant and benign skin neoplasms are multifactorial diseases, the development of which is perhaps most related to environmental factors. The search for constitutional markers for predicting the occurrence of these cancers has become one of the most promising areas of research in the field of oncology. The aim of the study was to establish the features of transverse body sizes in Ukrainian men with benign nevi. In Ukrainian men (aged 22-35 years) with benign nevi (melanocyte simple - 34, melanocyte dysplastic - 27, melanocyte congenital - 14 and non-melanocyte benign - 17), body diameters and pelvic sizes were determined. The control group consisted of similar size 82 healthy men from the database of the research center National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. Statistical processing of the results was performed in the license package "Statistica 5.5" using non-parametric evaluation methods. Practically healthy Ukrainian men had significantly lower values than men with benign nevi, transverse middle thoracic, lower thoracic and anteroposterior mid-sternal torso diameters on the background of significantly greater shoulder width. Also in practically healthy men interspinous, intercristal and intertrochanteric distances are significantly smaller than in patients with melanocyte benign simple nevi, and only interspinous and intercristal distances are compared to non-melanocyte benign nevi. In patients with melanocyte simple nevi of men found: significantly higher values than in patients with melanocyte dysplastic nevi of transverse middle thoracic and lower thoracic diameters and all pelvic distances; significantly greater or tendency to greater values than in patients with melanocyte congenital nevi intercristal and intertrochanteric distances; significantly lower values than in patients with melanocyte congenital and non-melanocyte benign shoulder-width nevi. In patients with melanocyte dysplastic nevi found: significantly less important than in patients with melanocytic congenital nevi shoulder-width; tendencies to lower values than in patients with non-melanocyte benign nevi of transverse lower thoracic diameter, shoulder width and interspinous distance. The differences in body diameters and pelvic sizes between healthy and benign nevi in Ukrainian men, as well as between sick men are phenotypic markers that, together with other anthropometric indicators, identify risk groups for the possibility of benign nevi.*
Keywords*: benign nevi, transverse body sizes, Ukrainian men.*

Introduction

The formation of nevi is a complex, multicomponent process, the triggers of which are the interaction of both external and internal factors. It is known that there are certain mutations that promote the growth of various benign and malignant neoplasms of the skin, in particular this applies to various types of nevi. Such mutations include NRAS, HRAS, BRAF and GNAQ, which cause atypical migration and proliferation of certain cells within the skin [17].

From exogenous factors first of all allocate solar irradiation. According to Spanish researchers, 88.2 % of people with nevi have a history of sunburn last summer, and 75.8 % do not use creams with SPF?15. In addition, correlations were found with a low phototype of the person and the burden of family history of skin cancer [12].

The prevalence of nevi is quite heterogeneous, and the full picture is difficult to imagine, as epidemiological studies performed on this topic are few. Examination of 287 patients at the Dermatological Outpatient Clinic of the University Hospital in Krak?w revealed the following data: most were women (60.6 %), most often nevi were found on the soles (69.6 %), and the most common dermatoscopic picture of nevi was parallel furrow (42 %) [18].

In general, the extreme relevance of the study of nevi is primarily due to the possibility of their degeneration from a benign tumor to a malignant one, namely melanoma. One study found that 29.1 % of those diagnosed with melanoma probably came from an existing nevus [15]. In another study, involving 879 patients with halo nevi, data analysis revealed that 95 of those surveyed later developed melanoma [9].

The study of anthropometric markers in order to identify the most appropriate for clinical use (prediction of nevi) is one of the promising areas of oncodermatology.

The aim of the study was to establish the features of transverse body sizes in Ukrainian men with benign nevi.

Materials and methods

As a result of the conducted clinical-laboratory and pathohistological examination, 92 men aged 22 to 35 years were selected, among whom: with melanocyte benign simple nevi - 34; with melanocyte benign dysplastic nevi - 27; with melanocyte benign congenital nevi - 14; with nonmelanocyte benign nevi - 17. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

The diagnosis of nevi was established according to a two-stage algorithm for the classification of pigmented tumors, which was adopted at the First World Congress of Dermatoscopy (Rome, 2001) [16].

All patients were determined for transverse body size according to the method of V. V. Bunak [3].

As a control from the database of the research center of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya were selected transverse body diameters and pelvic

dimensions of 82 practically healthy men of the same age group.

Statistical processing of the obtained results was performed in the license package "Statistica 5.5" using non-parametric evaluation methods. The reliability of the difference between the values between the independent quantitative values was determined using the U-Mann-Whitney test.

Results. Discussion

It was found that the transverse middle thoracic diameter in healthy men was significantly ($p<0.001$ in all cases) smaller than in men with melanocyte benign simple, dysplastic and congenital nevi and non-melanocyte benign nevi; and in men with melanocyte benign simple nevi - significantly larger ($p<0.01$) than in patients with melanocyte benign dysplastic nevi (Fig. 1).

Transverse mid-sternal diameter in healthy men is significantly ($p<0.01$-0.001) smaller than in men with melanocyte benign simple, dysplastic and congenital nevi and non-melanocyte benign nevi; in men with melanocyte benign dysplastic nevi - significantly smaller ($p<0.01$) than in patients with melanocyte benign simple nevi and tends to lower values ($p=0.079$) than in patients with non-melanocyte benign nevi (Fig. 2).

Anteroposterior mid-sternal diameter in healthy men is significantly ($p<0.001$ in all cases) smaller than in men with melanocyte benign simple, dysplastic and congenital nevi and non-melanocyte benign nevi (Fig. 3).

Shoulder width in healthy men is significantly ($p<0.05$-0.001) greater than in men with melanocyte benign simple, dysplastic and congenital nevi and non-melanocyte benign nevi; in men with melanocyte benign simple nevi - significantly lower ($p<0.05$-0.01) than in patients with melanocyte benign congenital and non-melanocyte benign nevi; in men with melanocyte benign dysplastic nevi - significantly lower ($p<0.05$) than in patients with melanocyte benign congenital nevi and has a slight tendency to lower values ($p=0.083$) than in patients with non-melanocyte benign nevi (Fig. 4).

Interspinous distance in healthy men is significantly ($p<0.01$-0.001) lower than in men with melanocyte benign simple and non-melanocyte benign nevi; in men with melanocyte benign simple nevi - significantly greater ($p<0.05$) than in patients with melanocyte benign dysplastic nevi; in men with melanocyte benign dysplastic nevi - tends to lower values ($p=0.075$) than in patients with non-melanocyte benign nevi (Fig. 5).

Intercristal distance in healthy men is significantly ($p<0.05$-0.001) lower than in men with melanocyte benign simple and non-melanocyte benign nevi; in men with melanocyte benign simple nevi - significantly greater

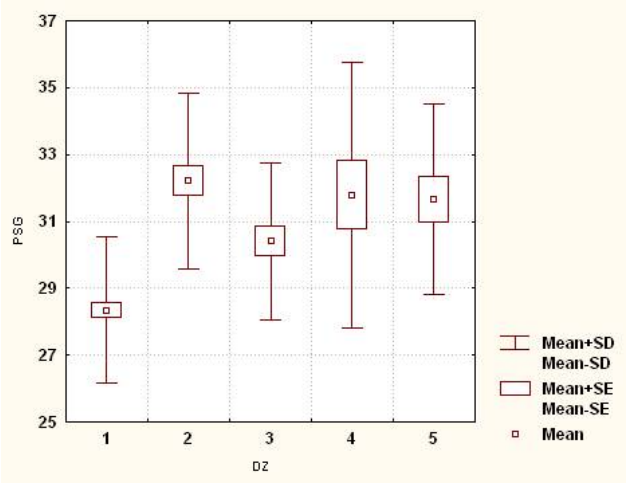


Fig. 1. Transverse middle thoracic diameter (PSG) in healthy and sick men with benign nevi (cm). In this and the following figures: DZ - the corresponding groups of men; 1 - healthy men; 2 - men with melanocyte benign simple nevi; 3 - men with melanocyte benign dysplastic nevi; 4 - men with melanocyte benign congenital nevi; 5 - men with non-melanocyte benign nevi; Mean - average value; Mean±SE - average value ± mean error; Mean±SD - mean ± standard deviation.

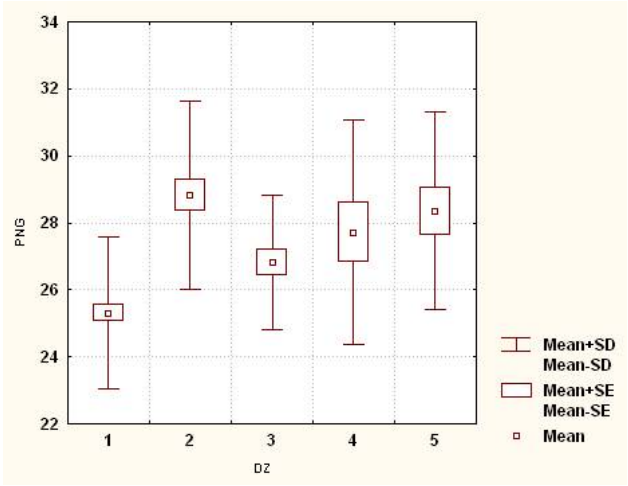


Fig. 2. Transverse lower thoracic diameter (PNG) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

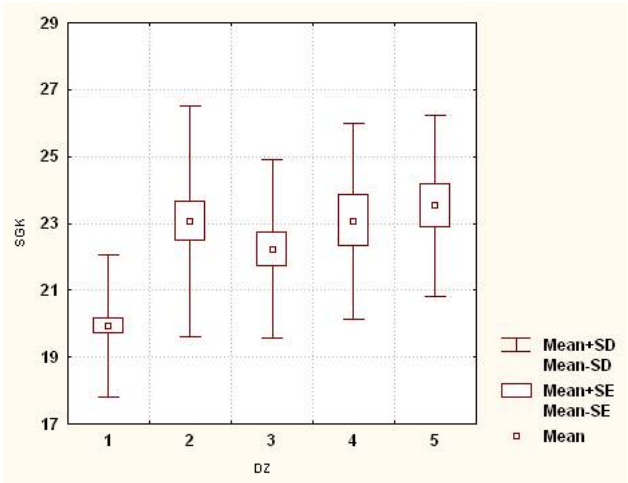


Fig. 3. Anteroposterior mid-sternal diameter (SGK) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

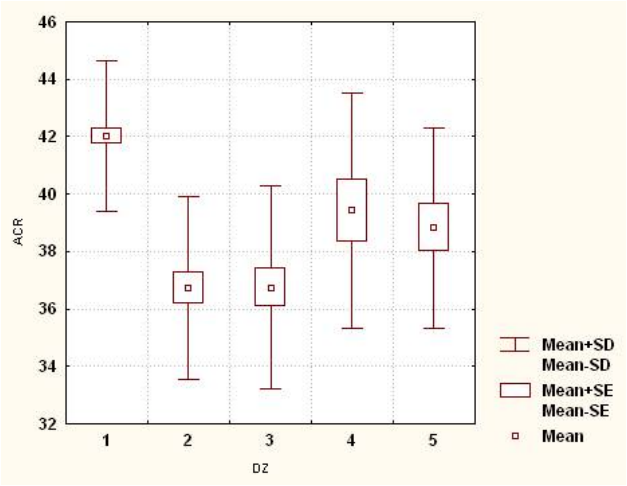


Fig. 4. Shoulder width (ACR) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

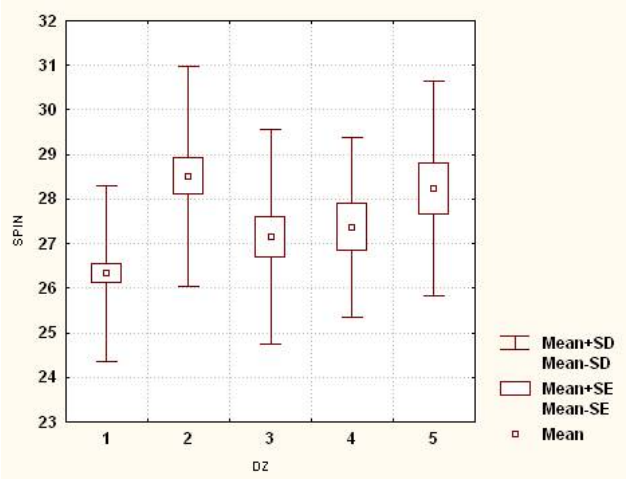


Fig. 5. Interspinous distance (SPIN) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

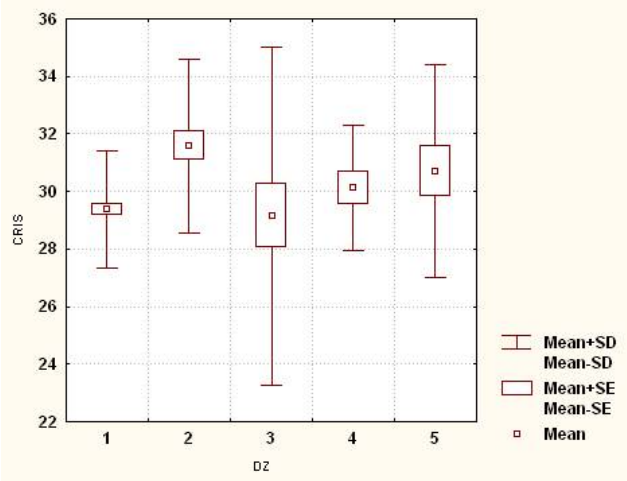


Fig. 6. Intercristal distance (CRIS) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

(p<0.05) than in patients with melanocyte benign dysplastic nevi and tends to higher values (p=0.057) than in patients

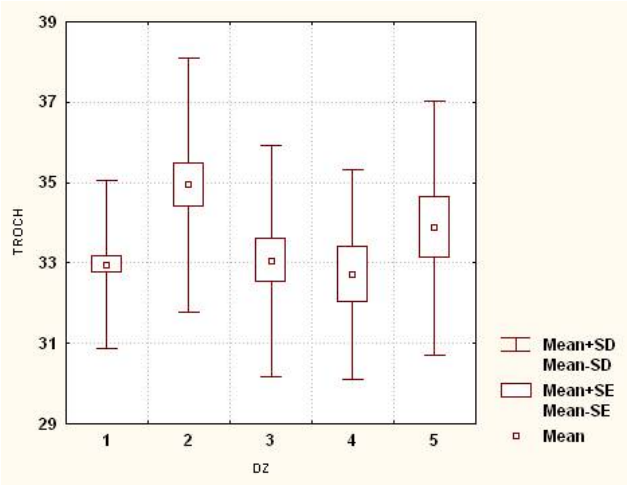


Fig. 7. Intertrochanteric distance (TROCH) in healthy and sick men with benign nevi (cm).

with melanocyte benign congenital nevi (Fig. 6).

Intertrochanteric distance in healthy men is significantly (p<0.01) lower than in men with melanocyte benign simple nevi; in men with melanocyte benign simple nevi - significantly higher (p<0.05 in both cases) than in patients with melanocyte benign dysplastic and congenital nevi (Fig. 7).

Thus, when analyzing the transverse dimensions of the body between healthy and benign nevi men found (Table 1):

- transverse middle thoracic, lower thoracic and anterior-posterior mid-sternal diameters of the trunk in practically healthy men are significantly smaller than in patients with melanocyte benign simple nevi (respectively 12.0 %, 12.2 % and 13.6 %), melanocyte benign dysplastic nevi (6.8 %, 5.6 % and 10.3 %, respectively), melanocyte benign congenital nevi (respectively 10.8 %, 8.7 % and 13.6 %) and non-melanocyte benign nevi, respectively by 10.4 %, 10.6 % and 15.3 %);
- shoulder width in practically healthy men is significantly greater than in patients with melanocyte benign simple (12.6 %), melanocyte benign dysplastic (12.6 %), melanocyte benign congenital (6.2 %) and non-melanocyte benign nevi at 7.6 %);
- interspinous, intercristal and intertrochanteric distances in practically healthy men are significantly lower than in patients with melanocyte benign simple (7.6 %, 7.0 % and 5.7 %, respectively) and non-melanocyte benign nevi (only interspinous and intercristal by 6.8 % and 4.3 %).
- In the analysis of transverse body sizes between different groups of patients with benign nevi of men found (see Table 1):
- significantly higher values in patients with melanocyte simple nevi than in patients with melanocyte dysplastic nevi - transverse middle thoracic (by 5.6 %) and lower thoracic (by 7.0 %) diameters and interspinous (by 4.7 %), intercristal (by 7.7 %) and intertrochanteric distances (by 5.4 %);

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", *2022, Т. 26, №1*

Table 1. Differences in transverse body size between healthy and benign nevi patients, as well as between sick men.

Indicators	Healthy	Patients			
		MBSN	MBDN	MBCN	NMBN
Transverse middle thoracic diameter	▽	Δ Δ	Δ ▽	Δ	Δ
Transverse lower thoracic diameter	▽	Δ Δ	Δ ▽ ↓	Δ	Δ ↑
Anterior-posterior mid-sternal diameter	▽	Δ	Δ	Δ	Δ
Shoulder width	Δ	▽ ▽	▽ ▽ ↓	▽ Δ Δ	▽ Δ ↑
Interspinous distance	▽	Δ Δ	▽ ↓		Δ ↑
Intercristal distance	▽	Δ Δ ↑	▽	↓	
Intertrochanteric distance	▽	Δ Δ	▽	▽	Δ

Notes: MBSN - melanocyte benign simple nevi; MBDN - melanocyte benign dysplastic nevi; MBCN - melanocyte benign congenital nevi; NMBN - non-melanocyte benign nevi; ▽ or Δ - significantly higher or lower values of indicators between healthy and sick men; Δ or ▽ - significantly higher or lower values between MBSN men and other groups of sick men; ↑ or ↓ - trends to greater or lesser values between MBSN men and other groups of sick men; ▽ or Δ - significantly higher or lower values between MBDN men and men with MBCN or NMBN; ↑ or ↓ - trends toward higher or lower values between MBDN men and men with MBCN or NMBN.

- significantly higher or a tendency to higher values in patients with melanocyte simple than in patients with melanocyte congenital nevi - intercristal (by 4.6 %) and intertrochanteric distance (by 6.4 %);
- significantly lower values in patients with melanocyte simple than in patients with melanocyte congenital and non-melanocyte benign nevi - shoulder width (by 6.8 % and 5.4 %, respectively);
- significantly lower in patients with melanocyte dysplastic than in patients with melanocyte congenital nevi - shoulder width (by 6.8 %);
- tendencies to lower values in patients with melanocyte dysplastic than in patients with non-melanocyte benign nevi - transverse lower thoracic diameter (by 5.4 %), shoulder width (by 5.4 %) and interspinous distance (by 3.9 %).

The question of finding the relationship between anthropometric indicators and the risk of cancer of different localization and type has long been at the center of research. Height, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and waist-to-hip ratio (WHR) have been shown to be indicators that can be used to predict breast cancer [1].

Increase in waist circumference by one unit (5 cm: HR=1.04, 95 % CI 1.03-1.05, P=<0.0001) and waist to thigh ratio (0.1 unit: HR=1.07, 95 % CI 1.05-1.09, P=<0.0001) are associated with a higher risk of head and neck cancer. At the same time, the same dependence but with the circumference of the thighs was not detected [6].

An anthropometric survey of 348,108 people in the period from 1992 to 2010. During this period, 2,400 patients developed lung cancer. Statistical data processing revealed a statistically significant relationship between the BMI and the risk of lung cancer [5].

As for the study of skin cancer - some of them are devoted to studying the risk of melanoma. Adipose tissue has been shown to be a trigger for increasing the aggressiveness of melanoma cells [4].

M. Benn et al. [2] examined 108,812 people, of whom 3347 developed non-melanoma skin cancer within 4.7 years. According to the analysis, the risk of developing non-melanoma skin cancer was 35 % (95 % confidence interval 28-42 %) lower in people with BMI≥30 versus 18.5-24.9 kg/m^2.

In another model-like study, the risk of basal cell carcinoma increased with increasing anthropometric growth, but decreased with increasing weight and BMI (data for both men and women) [7].

An analysis of the health of 19,593 Harvard graduates revealed a relationship between BMI and the risk of several cancers, including skin cancer (HR=1.29; 95 % CI=0.96-1.75) [8].

The density of melanocyte nevi of all sizes and sizes larger than 2 mm gradually increases with age from 44 (IQR 28, 60) and 5 (IQR 2, 8) in persons aged 7 to 9 years and up to 85 (IQR 55, 128) and 16 (IQR 8, 30) in persons aged 16 to 19 years. In addition, higher values of melanocyte nevi density were found in people with light color and 1-2 skin phototypes (p<0.001), freckles (p<0.005) and with a burdensome family history (p<0.05). In addition, higher values of melanocyte nevi density are observed in individuals with higher BMI values [10].

A meta-analysis of 5 studies showed that there is a weak relationship between reduced risk of basal cell carcinoma and higher human body mass index (odds ratio 0.94, 95 % CI 0.84-1.04, I^2=40 %) [11]. In particular, according to another study [20], BMI in adults is inversely related to the risk of developing the disease at an early age (OR=0.43, 95 % CI=0.26-0.71).

When performing another meta-analysis using Review Manager 5.3, the authors of the study found a weak link between an increase in BMI>25 kg/m^2 and an increased risk of melanoma of the skin (OR = 1.36; 95% CI = 1.20-1.55) [13].

Observations by G. S. Naik et al. [14] suggest that measurements of skeletal muscle mass and body weight components in general are effective anthropometric measurements to predict the survival of melanoma patients treated with PD-1 blockade.

A nearly 13-year follow-up of more than 38 000 cancer patients, 13 547 of whom died, found that higher growth rates were associated with an increased risk of various cancers, including malignant melanoma of the skin [19].

Thus, it can be argued that anthropometry is widely used not only in oncology in general, but also in oncodermatology, which confirms the relevance of the study.

Conclusions and prospects for further development

1. In practically healthy Ukrainian men, compared with patients with benign nevi, against the background of significantly lower values of transverse middle thoracic, lower thoracic and anteroposterior mid-sternal diameters of the torso found significantly greater values of shoulder width, which is a manifestation of sick men subpathological constitutional type.

2. Among men with various forms of benign nevi, there are significantly higher values of most transverse body sizes (except for shoulder width) in patients with melanocyte simple nevi than in patients with melanocyte dysplastic nevi.

In further research it is necessary to assess somatotypological indicators and develop discriminant models of risk and characteristics of benign nevi in men of the first mature age, depending on the structure and size of the body.

References

[1] Amadou, A., Hainaut, P., & Romieu, I. (2013). Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *Journal of oncology,* 2013, 906495. https://doi.org/10.1155/2013/906495

[2] Benn, M., Tybjærg-Hansen, A., Smith, G. D., & Nordestgaard, B. G. (2016). High body mass index and cancer risk - a Mendelian randomisation study. *European journal of epidemiology,* 31(9), 879-892. https://doi.org/10.1007/s10654-016-0147-5

[3] Bunak, V. V. (1941). *Антропометрия [Anthropometry].* M.: Наркомпрос РСФСР - M.: People's Commissariat of the RSFSR.

[4] Clement, E., Lazar, I., Muller, C., & Nieto, L. (2017). Obesity and melanoma: could fat be fueling malignancy? *Pigment cell & melanoma research*, 30(3), 294-306. https://doi.org/10.1111/pcmr.12584

[5] Dewi, N. U., Boshuizen, H. C., Johansson, M., Vineis, P., Kampman, E., Steffen, A., ... & Bueno-de-Mesquita, H. B. (2016). Anthropometry and the Risk of Lung Cancer in EPIC. *American journal of epidemiology,* 184(2), 129-139. https://doi.org/10.1093/aje/kwv298

[6] Gaudet, M. M., Kitahara, C. M., Newton, C. C., Bernstein, L., Reynolds, P., Weiderpass, E., ... & Gapstur, S. M. (2015). Anthropometry and head and neck cancer: a pooled analysis of cohort data. *International journal of epidemiology,* 44(2), 673-681. https://doi.org/10.1093/ije/dyv059

[7] Gerstenblith, M. R., Rajaraman, P., Khaykin, E., Doody, M. M., Alexander, B. H., Linet, M. S., & Freedman, D. M. (2012). Basal cell carcinoma and anthropometric factors in the US radiologic technologists cohort study. *International journal of cancer,* 131(2), E149-E155. https://doi.org/10.1002/ijc.26480

[8] Gray, L., Lee, I. M., Sesso, H. D., & Batty, G. D. (2012). Association of body mass index in early adulthood and middle age with future site-specific cancer mortality: the Harvard Alumni Health Study. *Annals of oncology,* 23(3), 754-759. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr270

[9] Haynes, D., Strunck, J. L., Said, J., Tam, I., Varedi, A., Topham, C. A., ... & Greiling, T. M. (2021). Association between halo nevi and melanoma in adults: A multicenter retrospective case series. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 84(4), 1164-1166. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.056

[10] Kontautiene, S., & Valiukeviciene, S. (2015). Melanocytic nevi in Lithuanian schoolchildren: the role of phenotype, body mass index, parental and sun exposure factors. *Journal of the German Society of Dermatology.* Abstract-CD: Abstract-CD/Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Vereinigung Deutschsprachiger Dermatologen e. V.; Editors: R. Kaufmann, A. Enk, E. Hadaschik, and M. Hartmann. Berlin: Blackwell, 2015, Bd 13, Suppl. 1, April.

[11] Leonardi-Bee, J., Ellison, T., & Bath-Hextall, F. (2012). Lifestyle factors of smoking, BMI and alcohol on the risk of non-melanoma skin cancer in adults: a systematic review. *JBI Evidence Synthesis*, 10(6), 352-398. https://doi.org/10.11124/jbisrir-2012-51

[12] Lopez-Ravello, B. M., Arias-Santiago, S., Fernandez-Pugnaire, M. A., Ortega, S. S., & Buendia-Eisman, A. (2015). Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in young adults and its relationship with sun protection and exposure habits. *European Journal of Dermatology,* 25(1), 45-51. https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2482

[13] Mehta, A., & Hasija, Y. (2019). Meta-analyses of associations of obesity with risk of melanoma and acne based on case-control studies. *Biomedical Dermatology,* 3(1), 1-6. https://doi.org/10.1186/s41702-019-0041-3

[14] Naik, G. S., Waikar, S. S., Johnson, A. E., Buchbinder, E. I., Haq, R., Hodi, F. S., ... & Ott, P. A. (2019). Complex inter-relationship of body mass index, gender and serum creatinine on survival: exploring the obesity paradox in melanoma patients treated with checkpoint inhibition. *Journal for immunotherapy of cancer,* 7(1), 1-17. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0512-5

[15] Pampena, R., Kyrgidis, A., Lallas, A., Moscarella, E., Argenziano, G., & Longo, C. (2017). A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 77(5), 938-945. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.06.149

[16] Potekayev, N. N., Shuginina, Y. K., Kuzmina, T. S., & Arutyunyan, L. S. (2011). *Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей [Dermatoscopy in clinical practice. A guide for doctors].* M: МДВ, 144 - M: MDV, 144.

[17] Ross, A. L., Sanchez, M. I., & Grichnik, J. M. (2012). *Molecular nevogenesis: An update.* In Nevogenesis (pp. 99-110). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28397-0_8

[18] Wawrzynkiewicz, M., Pastuszczak, M., Chlebicki, M., & Wojas-Pelc, A. (2019). Acral melanocytic nevi in the Polish population: prevalence, clinical characteristics and dermoscopic patterns. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatologii i Alergologii,* 36(5), 581-588. https://doi.org/10.5114/ada.2018.77500

[19] Wiren, S., Haggstrom, C., Ulmer, H., Manjer, J., Bjorge, T., Nagel, G., ... & Stattin, P. (2014). Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes & Control*, 25(2), 151-159. https://doi.org/10.1007/s10552-013-0317-7

[20] Zhang, Y., Cartmel, B., Choy, C. C., Molinaro, A. M., Leffell, D. J., Bale, A. E., ... & Ferrucci, L. M. (2017). Body mass index, height and early-onset basal cell carcinoma in a case-control study. *Cancer epidemiology,* 46, 66-72. https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.12.007

ОСОБЛИВОСТІ ПОПЕРЕЧНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ НЕВУСАМИ

Набіль Басім Юсіф Хаддад

Анотація. *Злоякісні та доброякісні новоутворення шкіри є мультифакторіальними захворюваннями, розвиток яких чи не найбільше пов'язаний з факторами зовнішнього середовища. Пошук конституціональних маркерів для прогнозування виникнення даних онкологічних захворювань став одним з найбільш обнадійливих напрямків досліджень в області онкології. Мета дослідження - встановити особливості поперечних розмірів тіла в українських чоловіків, хворих на доброякісні невуси. В українських чоловіків (віком 22-35 років), хворих на доброякісні невуси (меланоцитарні прості - 34, меланоцитарні диспластичні - 27, меланоцитарні вроджені - 14 та немеланоцитарні доброякісні - 17) проведено визначення діаметрів тулуба та розмірів таза. Контрольну групу становили аналогічні розміри 82 практично здорових чоловіків з банку даних науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Статистичну обробку результатів проведено в ліцензійному пакеті "Statistica 5.5" із використанням непараметричних методів оцінки. У практично здорових українських чоловіків встановлені достовірно менші значення, ніж у хворих на доброякісні невуси чоловіками, поперечних середньогрудного, нижньогрудного та передньо-заднього середньогруднинного діаметрів тулуба на фоні достовірно більшого значення ширини плечей. Також у практично здорових чоловіків достовірно менші, ніж у хворих на меланоцитарні доброякісні прості невуси, міжостьова, міжгребенева та міжвертлюгова відстані таза, а порівняно з немеланоцитарними доброякісними невусами - лише міжостьова та міжгребенева відстані таза. У хворих на меланоцитарні прості невуси чоловіків встановлені: достовірно більші значення, ніж у хворих на меланоцитарні диспластичні невуси, поперечного середньогрудного та нижньогрудного діаметрів та усіх відстаней таза; достовірно більші або тенденція до більших значень, ніж у хворих на меланоцитарні вроджені невуси міжгребеневої та міжвертлюгової відстаней таза; достовірно менші значення, ніж у хворих на меланоцитарні вроджені та немеланоцитарні доброякісні невуси ширини плечей. У хворих на меланоцитарні диспластичні невуси встановлені: достовірно менше значення, ніж у хворих на меланоцитарні вроджені невуси, ширини плечей; тенденції до менших значень, ніж у хворих на немеланоцитарні доброякісні невуси, поперечного нижньогрудного діаметра, ширини плечей та міжостьової відстані таза. Встановлені відмінності діаметрів тулуба та розмірів таза між практично здоровими та хворими на доброякісні невуси українськими чоловіками, а також між хворими чоловіками є фенотиповими маркерами, що дозволять у сукупності з іншими антропометричними показниками виявити групи ризику, щодо можливості виникнення доброякісних невусів.*

Ключові слова: *доброякісні невуси, поперечні розміри тіла, українські чоловіки.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-02
УДК: 615.038: 577.0: 634.222

ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИЦИТОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ СЛИВИ ДОМАШНЬОЇ

Сенюк І. В., Кравченко В. М., Ткаченко О. В.
Національний фармацевтичний університет (вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002)

Відповідальний за листування:
e-mail: *citochrom@gmail.com*

Статтю отримано 22 грудня 2021 р.; прийнято до друку 24 січня 2022 р.

Анотація. *Однією з актуальних проблем сучасної медицини є пошук і створення на основі рослинних поліфенольних сполук нових лікарських засобів для фармакокорекції функціональних порушень печінки. Метою роботи стало вивчення антиоксидатних та антицитолітичних властивостей екстракту з листя сливи домашньої на тлі модельної патології печінки та виявлення його найбільш терапевтично активної дози. Об'єктом досліджень був сухий екстракт, одержаний з листя сливи домашньої та препарати порівняння - силібор і α-токоферол. У дослідах було використано 39 щурів, які були розділені на експериментальні групи: інтактний контроль, контрольна патологія, група тварин, яким вводили досліджуваний екстракт у відповідних дозах та група тварин, яким вводили препарати порівняння. Функціональні порушення печінки викликали внутрішньошлунковим введенням 50%-олійного розчину гепатотоксину - тетрахлорметану. Оцінку ефективності застосування екстракту з листя сливи домашньої проводили за вмістом ТБК-активних продуктів у гомогенаті печінки та за активністю цитолітичного ферменту аланінамінотраесферази у сироватці крові. У дослідженнях використовували біохімічні та статистичні (використано програму "Statistica 6.0", t-критерій Ст'юдента, тест Манна-Уїтні при рівні значущості $p \leq 0,05$,) методи аналізу. У результаті експериментальних досліджень було встановлено, що екстракт з листя сливи домашньої в усіх досліджуваних дозах виявляв виразну здатність до пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів в умовах in vitro, а у дозах 1,0 та 2,0 мг/г не поступався за антиокиснювальними властивостями α-токоферолу. Було визначено найбільш терапевтично ефективну дозу екстракту з листя сливи домашньої, яка максимально гальмувала утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту та становила 25 мг/кг. Досліджуваний екстракт виявляв виразні антиоксидантні властивості, перевищуючи активність силібору у 2,3 рази та не поступався препарату порівняння за антицитолітичною активністю, знижуючи активність ферменту аланінамінотрасферази на 56,0% щодо контрольної патології.*

Ключові слова: *листя сливи домашньої, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна та антицитолітична активність.*

Вступ

Актуальною проблемою сучасної медицини є виклики, які спричинені захворюваннями гепатобіліарної системи та потребують створення інноваційних, безпечних та терапевтично ефективних лікарських засобів. Патології печінки є однією з поширених причин захворюваності та смертності населення. Важливу проблему складають ураження печінки токсичного ґенезу [1, 4, 5, 25]. Лікарські ураження печінки становлять значну частину усіх побічних реакцій організму людини, пов'язаних із застосуванням лікарських препаратів [11, 12, 13, 16, 17, 18, 21]. Отже, захворювання, викликані функціональними порушеннями печінки формують виклики для дослідників у медичній галузі.

Незважаючи на те, що наукові розробки у галузі створення нових гепатозахисних засобів проводяться постійно, коло цих засобів й досі залишається відносно обмеженим. Таким чином, пошук ефективних гепатопротекторів залишається актуальним і перспективним напрямком.

Для пошуку нових фітооб'єктів з потенційними гепатопротекторними властивостями були обрані природні поліфеноли, оскільки зазначена група рослинних сполук виявляє широкий спектр фармакологічної активності та відіграє важливу роль у регуляції оксидативного балансу в організмі людини [8, 19, 24].

Результати аналізу літературних даних, щодо фітохімічного складу та застосуванням сливи домашньої у народній медицині, стали передумовою для експериментального дослідження та створення на її основі лікарських засобів з гепатопротекторними властивостями [3, 22, 23].

Метою дослідження було експериментальне дослідження екстракту з листя сливи домашньої з вивчення антиоксидатних та антицитолітичних властивостей за умов патології печінки та визначення найбільш терапевтично активної дози досліджуваного екстракту за показниками перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та активністю цитолітичного ферменту аланінамінотраесферази (АлАТ).

Матеріали та методи

Об'єктом наших досліджень стала субстанція сухого екстракту з листя сливи домашньої (лат. Prunus domestica L.), яка одержана за оригінальної методикою вилучення біологічно активних сполук на кафедрі хімії природних сполук Національного фармацевтичного університету під керівництвом зав.каф., проф. Кисличенко В. С.

Сухий екстракт з листя сливи домашньої за фізико-хімічними властивостями є сипучою масою темно-коричневого кольору з характерним запахом. Добре розчинний у воді, хлороформі, діетиловому етері, 96% та 40% етанолі.

Фітохімічний склад екстракту включає поліфенольні сполуки: фенолкарбонові кислоти, похідні оксистильбена, кумарини, флавони, флавоноли, флаванони, ізофлавоноїди та їх похідні [2, 14, 15, 20].

Фенолкарбонові кислоти представлені хлорогеновою, кофейною, розмариновою та саліциловою кислотами. До складу кумаринів відносяться ескулін, гернарін, ескулетин. Серед флавонів та їх похідних ідентифіковані лютеолін, апігенін, вітексіна-О-рамнозид, цинарозид, байкалін; серед флавонолів та їх похідних - кверцетин-3,4-ізоремнетин диглюкозид, робінін, рутин, гіперозид, ізофлавоноїди (софорикозид); серед флаванонів - нарингенін (ідентифікований вперше); серед похідних оксистильбену - ресвератрол.

В якості референс-препарату був використаний лікарський засіб з, гепатопротекторною активністю - таблетки "Силібор" (Фармацевтична компанія "Здоров'я", Харків, Україна), хімічні компоненти якого подібний до хімічного складу досліджуваного екстракту. 1 таблетка містить сухий екстракт розторопші плямистої, що еквівалентно силімарину 35 мг. Силібор містить очищену суму поліфенолів з плодів розторопші плямистої. Хімічні складові препарату порівняння представлені флаволігнанами - силібініном, силідіанином, силікристином; кверцетином та гідроксикоричними кислотами (ферулова та кавова). У дослідженнях препарат порівняння силібор використовували у дозі 25 мг/кг, що відповідає його ЕД30 [10].

Вивчення антиокиснювальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої у системі in vitro проводили на моделі спонтанного ПОЛ у гомогенаті печінки [27]. Дослідні тварини були розділені на шість експериментальних груп: інтактний контроль; контрольна патологія (тваринам внутрішньошлунково одноразово вводили 50%-олійний розчин тетрахлорметану у дозі 1мл/100 г маси тіла); тваринам третьої, четвертої та п'ятої груп на тлі тетрахлорметанового ураження печінки вводили досліджуваний екстракт у дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно, тварини шостої групи за умов патології отримували препарат порівняння силібор у дозі 25 мг/кг.

Для приготування 25% гомогенату на 0,1 М тріс-хлоридному буфері (pH=7,0) використовували наважку вилученої тканини печінки щура. Досліджуваний екстракт додавали до отриманого гомогенату з розрахунку 0,5; 1,0 та 2,0 мг на 1 г тканини печінки у формі тонкодисперсної суспензії, диспергуваною твіном-80. Свіжеотримані суміші по 0,2 мл вносили до пробірок з 3 мл тріс-хлоридного буферу (pH=7,4). Інкубацію проводили при 37°С протягом 10, 15 та 20 хв. у водяному термостаті при постійному струшуванні. Реакцію гальмували додаванням 1,0 мл 40% розчину трихлороцтової кислоти, далі в інкубаційному середовищі визначали вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), що є кінцевими продуктами перекисної деградації поліненасичених карбонових кислот, які є компонентами мембранних фосфоліпідів. Визначення вмісту ТБК-АП проводили за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою та подальшим фотометричним методом. В якості препарату порівняння був використаний α-токоферол (природний антиоксидант), який додавали до гомогенату у вигляді 0,5% емульсії, диспергованою твіном-80 з розрахунку 1 мг на 1 г тканини печінки. Розрахунок доз екстракту, яку вносили до інкубаційного середовища, проводили на підставі його кількості, який потрапляє через воротну вену до печінки при одноразовому пероральному введенні екстракту з листя сливи домашньої у дозах 25, 50 та 100 мг/кг відповідно. Аналогічним чином розраховували дозу - токоферолу, яка відповідала ЕД50 та становила 50 мг/кг [27].

Скринінгові дослідження антиоксидантної та антицитолітичної дії екстракту з листя сливи домашньої в умовах in vivo вивчали на моделі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів. Ключова роль печінки у знешкодженні ксенобіотиків визначає ймовірність ініціації вільнорадикального окиснення за участю ферментних систем гепатоцитів та ушкодження печінки. Тому патології печінки, які моделюються в експериментальних дослідженнях, вважаються найбільш показовими та прийнятними під час доклінічного вивчення антиоксидантних властивостей фармакологічно активних субстанцій [6].

Досліди було проведено на 39 статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г. Патологію моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 50% олійного розчину тетрахлоретану у дозі 1 мл/100 г маси тіла тварини одноразово [9]. Для скринінгу антиоксидантної та антицитолітичної активності екстракту з листя сливи домашньої були підібрані дози 25, 50 та 100 мг/кг, що відповідають 0,05; 0,01 та 0,05 ЛД50. Досліджувану субстанцію вводили внутрішньошлунково за 1 год. до та через 2 год. після введення гепатотоксину.

Наступної доби тварин декапітували під хлоралозо-уретановим наркозом та проводили визначення біохімічних показників сироватки крові і печінки.

Розрахунок антиоксидантної активності проводили за рівнем ТБК-АП у тканині печінки. Вміст ТБК-АП у гомогенаті печінки визначали колориметричним методом, який ґрунтується на здатності продуктів ПОЛ утворювати при pH<7 забарвлені триметинові комплекси з тіобарбітуровою кислотою, що мають максимум поглинання при 532 нм [9].

Антицитолітичну активність екстракту з листя сливи домашньої досліджували за активністю ферменту аланінамінотрасферази (АлАТ) у сироватці крові дослідних тварин. Активність АлАТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом Райтмана-Френкеля з використанням стандартних наборів реактивів фірми "Simko Ltd"

(Чехія). Метод ґрунтується на тому, що після додавання до сироватки крові 2,4 дифенілгідразинового реактиву відбувається трансамінування з утворенням глутамінової та щавлевооцтової кислот, та субстрат забарвлюється у відповідний колір, інтенсивність якого прямопропорційна активності ензиму [26].

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення (M), його стандартна помилка (m) або мінімальне (min) та максимальне (max) значення вибірки) з використанням непараметричних (критерій t-критерій Ст'юдента) методів аналізу. Експериментальні дані були оброблені з використанням стандартного пакету програм "Statistica 6.0" за допомогою дисперсійного аналізу алгоритмом ANOVA (t-критерій). Прийнятий рівень значущості становив $p \leq 0,05$.

Експериментальні дослідження безпечності екстрактів з плодів сливи домашньої були виконані з дотриманням принципів Директиви 2010/63/EU Європейського Парламенту і Ради ЄС "Про захист тварин, що використовуються з науковою метою" (Брюссель, 2010), Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами та Наказу МОНмолодьспорту України "Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах" №249 від 01.03.2012 р.

Дана робота проведена у рамках НДР Національного фармацевтичного університету "Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів" (№ держреєстрації 0114U000956; 2014-2018 рр.)

Результати. Обговорення

Аналіз експериментальних даних показав наявність виражених антиокиснювальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої. Внесення до інкубаційного середовища досліджуваного екстракту у дозі 0,5 мг на 1 г тканини печінки приводило до зменшення вмісту ТБК-АП у дослідних пробах протягом 20 хв. на 46,5% щодо контрольної серії.

Вплив досліджуваної субстанції на перебіг спонтанного окиснення при збільшенні її концентрації у реакційному середовищі характеризувався більш виразним пригніченням ПОЛ. У дозі 1,0 мг/г екстракт з листя сливи зменшував вміст ТБК-АП на 75,6%, у той час як -токоферол у дозі 1,0 мг/г - на 56,6%. Найбільшу активність щодо пригнічення ПОЛ досліджуваний екстракт виявляв у дозі 2,0 мг/г, знижуючи рівень продуктів ПОЛ на 88,1% протягом 20 хв.

У складі субстанції екстракту з листя сливи домашньої відносно невисокий вміст поліфенолів (12%). Тому для вивчення антиоксидантної активності було доцільно застосовувати досліджуваний екстракт у більш високих дозах. Для скринінгу антиоксидантної активності обрані дози 25, 50 та 100 мг/кг.

Аналіз експериментальних даних (табл. 1) показав, що екстракт з листя сливи домашньої виявляв виразну антиоксидантну дію, пригнічуючи накопичення ТБК-АП на 32,46% у дозі 50 мг/кг та на 34,16% у дозі 100 мг/кг.

Таблиця 1. Вплив екстракту з листя сливи домашньої на інтенсивність ПОЛ і цитодеструктивних процесів на тлі гострого токсичного гепатиту у порівнянні з силібором (n=6).

Умови дослідження	ТБК-АП, мкмоль/г	АлАТ, ммоль/годол
Інтактний контроль	30,77±0,98	0,86±0,03
Контрольна патологія	90,81±4,66*	2,36±0,1*
Екстракт сливи, 25 мг/кг	58,96±2,61*/**/***	1,52±0,06*/**
Екстракт сливи, 50 мг/кг	70,30±4,97*/**	1,75±0,02*/**
Екстракт сливи, 100 мг/кг	71,32±4,01*/**	2,16±0,07*
Силібор, 25 мг/кг	76,92±1,31*/**	1,45±0,04*/**

Примітки: * - розбіжність достовірна щодо інтактного контролю (p 0,05); **- розбіжність достовірна щодо контрольної патології (p 0,05); *** - розбіжність достовірна щодо препарату порівняння (p 0,05); n - кількість тварин у групі.

Гепатозахисна дія є багатокомпонентним видом фармакологічної активності, тому визначення ефективної дози проводили з урахуванням двох видів активності: антиоксидантної та антицитолітичної.

Найвищу активність щодо гальмування процесів ПОЛ екстракт з листя сливи домашньої виявляв у дозі 25 мг/кг. Антиоксидантна активність досліджуваного екстракту у зазначеній дозі становила 53,05%, що майже вдвічі вище за активність препарату порівняння. Силібор у дозі 25 мг/кг виявляв за умов модельної патології антиоксидантну активність, яка достовірно поступалася досліджуваній субстанції, знижуючи накопичення ТБК-АП у тканині печінки на 23,13%.

Згідно експериментальним даним було встановлено, що у дозі 25 мг/кг досліджуваний екстракт виявляв антиоксидантні властивості, але не мав суттєвої антицитолітичної дії у порівнянні з референс-препаратом. Введення дослідним тваринам екстракту з листя сливи домашньої у дозі 25 мг/кг виявилося зниженням активності АлАТ на 56,0% проти 60,7% у тварин, які отримували силібор щодо показників групи контрольної патології.

З підвищенням дози антицитолітична дія екстракту з листя сливи домашньої знижувалася: у тварин, які отримували досліджуваний екстракт у дозі 50 мг/кг, активність знижувалася на 40,7% порівняно з неліковаными тваринами. У дозі 100 мг/кг екстракт виявляв антицитолітичний ефект, який становив 13,3%.

Той факт, що силібор виявляв достатньо високу антицитолітичну активність на тлі порівняно слабкого антиоксидантного ефекту, можливо, обумовлений тим, що препарат порівняння здатний перешкоджати розвитку цитолітичного синдрому за рахунок впливу не лише через перекисний, але й через фосфоліпазний механізм, про що свідчать дані наукової літератури щодо спроможності силімарину пригнічувати кальцій-залежну активацію фосфоліпаз, у результаті гальмування транспорту іонів Ca^{2+} через мембрану [7, 28].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Було встановлено, що екстракт з листя сливи домашньої в усіх дозах виявляв виразну здатність до пригнічення ПОЛ у системі in vitro, а у дозах 1,0 та 2,0 мг/г не поступався за антиокиснювальними властивостями препарату порівняння -токоферолу, що свідчить про наявність антицитолітичної та виразної антиоксидантної активності у субстанції екстракту з листя сливи домашньої.

2. Аналіз експериментальних даних дозволив визначити ефективну дозу екстракту з листя сливи домашньої. Встановлено, що в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту у дозі 25 мг/кг досліджуваний екстракт виявляв виразні антиоксидантні властивості, перевищуючи активність силібор у 2,3 рази, та не поступався препарату порівняння за антицитолітичною активністю.

Перспективним напрямком подальших експериментальних досліджень є поглиблене вивчення механізмів реалізації антиоксидантних, мембраностабілізувальних та протизапальних властивостей екстракту з листя сливи домашньої з метою створення нового лікарського гепатопротекторного засобу.

Список посилань - References

[1] Bao, Yu.-L., Wang, L., Pan H.-T., Zhang, T.-R., Chen, Ya.-H., Xu, S.-J., … & Li, S.-W. (2021). Animal and Organoid Models of Liver Fibrosis. *Front Physiol.,* 12, 666138. doi: 10.3389/fphys.2021.666138

[2] Beszterda, M., & Franski, R. (2021). Elucidation of glycosylation sites of kaempferol di-O-glycosides from methanolic extract of the leaves of Prunus domestica subsp. syriaca. Rapid Commun. *Mass Spectrom.*, 35(12), e9100. doi: 10.1002/rcm.9100

[3] Bose, M., Kamra, M., Mullick, R., Bhattacharya, S., Das, S., & Karande, A. A. (2017). Identification of a flavonoid isolated from plum (Prunus domestica) as a potent inhibitor of Hepatitis C virus entry. *Sci Rep.,* 7(1), 3965. doi: 10.1038/s41598-017-04358-5

[4] Brol, M. J., R?sch, F., Schierwagen, R., Magdaleno, F., Uschner, F. E., & Manekeller, S. (2019). Combination of CCl with alcoholic and metabolic injuries mimics human liver fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol.,* 317, 182-194. doi: 10.1152/ajpgi.00361.2018

[5] Brovold, M., Keller, D., & Soker, S. (2020). Differential fibrotic phenotypes of hepatic stellate cells within 3D liver organoids. *Biotechnol. Bioeng.,* 117, 2516-2526. doi: 10.1002/bit.27379

[6] Cenini, G., Lloret, A., & Cascella, R. (2019). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from a mitochondrial point of view. *Oxid. Med. Cell. Longev,* 2105607. doi: 10.1155 / 2019/2105607

[7] Chang, J. W., Kim, C. S., Kim, S. B., Park, S. K., Park, J. S., & Lee, S. K. (2006). Proinflammatory cytokine-induced NF-kappaB activation in human mesangial cells is mediated through intracellular calcium but not ROS: effects of silymarin. *Nephron. Exp. Nephrol.,* 103(4), e156-65. doi: 10.1159/000092906

[8] Chiorcea-Paquim, A.-M., Enache, T. A., Gil, E. De S., & Oliveira-Brett, A. M. (2020). Natural phenolic antioxidants electrochemistry: Towards a new food science methodology. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.,* 19(4), 1680-1726. doi: 10.1111/1541-4337.12566

[9] Drogovoz, S. M., Salnikova, S. I., Skakun, N. P., & Slyshkov, V. V. (1994). *Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств [Methodical recommendations for experimental study of choleretic, cholespasmolytic, cholelithiasis and hepatoprotective activity of new drugs].* 46.

[10] Drogovoz, S. M., Borodina, T. V., & Derimedvid, L. V. (1998). Експериментальне обгрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів [Experimental substantiation of the alternative choice of hepatoprotectors]. *Ліки - Medicine*, 5, 32-35.

[11] Iasella, C. J., Johnson, H. J., & Dunn, M. A. (2017). Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic). *Clin. Liver Dis.,* 21(1), 73-87. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.005

[12] Kawaguchi, M., Nukaga, T., Sekine, S., Takemura, A., Susukida, T., Oeda, S., …& Ito, K. (2020). Mechanism-based integrated assay systems for the prediction of drug-induced liver injury. *Toxicol. Appl. Pharmacol.,* 1(394), 114958. doi: 10.1016/j.taap.2020.114958

[13] Nagral, A., Adhyaru, K., Rudra, O. S., Gharat, A., & Bhandare, S. (2021). Herbal Immune Booster-Induced Liver Injury in the COVID-19 Pandemic - A Case Series. *J. Clin. Exp. Hepatol.,* 11(6), 732-738. doi: 10.1016/j.jceh.2021.06.021

[14] Navarro, M., Moreira, I., Arnaez E., Quesada, S., Azofeifa, G., …& Chen, P. (2018). Polyphenolic Characterization and Antioxidant Activity of Malus domestica and Prunus domestica Cultivars from Costa Rica. *Foods.,* 7(2), 15. doi: 10.3390/foods7020015

[15] Navarro-Hoyos, M., Arnaez-Serrano, E., Quesada-Mora, S., Azofeifa-Cordero, G., Wilhelm-Romero, K., Quiros-Fallas, M. I., …& Sanchez-Kopper, A. (2021). Polyphenolic QTOF-ESI MS Characterization and the Antioxidant and Cytotoxic Activities of Prunus domestica Commercial Cultivars from Costa Rica. *Molecules,* 26(21), 6493. doi: 10.3390/molecules26216493

[16] Pan, Yi., Cao, M., You, D., Qin, G., & Liu, Z. (2019). Research Progress on the Animal Models of Drug-Induced Liver Injury: Current Status and Further Perspectives. *Biomed. Res. Int.,* 15. doi: 10.1155/2019/1283824

[17] Parvez, M. K., & Rishi, V. (2019). Herb-Drug Interactions and Hepatotoxicity. *Curr. Drug Metab.*, 20(4), 275-282. doi: 10.2174/1389200220666190325141422

[18] Peng, Y., Wu, Z., Yang, H., Cai, Yi., Liu, G., Li, & Tang, Yu. (2019). Insights into mechanisms and severity of drug-induced liver injury via computational systems toxicology approach. *Toxicol. Lett.,* 312, 22-33. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.05.005

[19] Santos-Buelga, C., Gonzalez-Paramas, A. M., Oludemi, T., Ayuda-Duran, B., & Gonzalez-Manzano, S. (2019). Plant phenolics as functional food ingredients. *Adv. Food Nutr. Res.,* 90, 183-257. doi: 10.1016/bs.afnr.2019.02.012

[20] Shan, S., Huang, X., Shah, M. H., & Abbasi, A. M. (2019). Evaluation of Polyphenolics Content and Antioxidant Activity in Edible Wild Fruits. *Biomed Res. Int.,* 2019, Article ID 1381989, 11. doi: 10.1155/2019/1381989

[21] Shen, J. X., Youhanna, S., Shafagh, R. Z., Kele, J., & Lauschke, V. M. (2020). *Chem. Res. Toxicol.,* 33(1), 38-60. doi: 10.1021/acs.chemrestox.9b00245

[22] Soni, M., Mohanty, P. K., & Jaliwala, Y. F. (2011). Hepatoprotective activity of fruits of Prunus Domestica. *Int. J. Pharma Bio Sci.,* 2(2), 439-453.

[23] Tomic, J., Stampar, F., Glisic, I., & Jakopic, J. (2019). Phytochemical assessment of plum (Prunus domestica L.) cultivars selected in Serbia. *Food Chem.,* 299, 125-113. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125113

[24] Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan. N., Ghani, L., Poulson, B. G., …& Jaremko, M. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules,* 25(22), 5243. doi: 10.3390/molecules25225243

[25] Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, I. (2020). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Rev. Environ Health.,* 36(2), 279-295. doi: 10.1515/reveh-2020-0048

[26] Vlizlo, V. V., Fedoruk, R. S., & Ratych, I. B. (2012). *Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині [Laboratory methods of investigation in biology, stock-breeding and veterinary].* Spolom, 764.

[27] Voronina, L. M., Desenko, V. F., Kravchenko, V. M., & Sakharova, T. S. (1996). *Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії: навч.-метод. посібник для ВУЗів [Manual for laboratory and seminar classes in biological chemistry: teaching method. manual for universities].*

[28] Zhao, X.-A., Chen, G.-M., Liu, Y., Chen Y.-Xi., Wu, H.-Y., Chen, J., … & Wu, C. (2017). Inhibitory effect of silymarin on CCl4-induced liver fibrosis by reducing Ly6Chi monocytes infiltration. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.,* 10(12), 11941-11951.

STUDY OF ANTIOXIDANT AND ANTICYTOLYTIC ACTIVITY OF EXTRACT FROM PRUNUS DOMESTICA LEAVES

Seniuk I. V., Kravchenko V. M., Tkachenko O. V.

Annotation. *One of the actual problems of current science is search and creation on the basis of plant poliphenolics new medical products for pharmacocorrection of functional disorders of the liver. The aim of the work was to study the antioxidant and anticytolytic properties of the extract from Prunus domestica leaves on the tissue of the model liver pathology and to determine its most therapeutically active dose. The subject of investigations was a dry extract obtained from the leaf of European plum as well as the drugs of comparison - silibor and α-tocopherol. The tests were carried out on 39 animals divided into experimental groups: intact control, control pathology, the group of animals that were given the investigated extract at the appropriate doses and the group of animals that were given the drugs of the comparison. Functional disorders of the liver were caused by intra-gastrical injection of 50%-olium solution of hepatotoxin - tetrachloromethane. Evaluation of the efficacy of administration of extract from European plum leaf was carried out according to the amount of TBC-active products in liver homogenate and the activity of cytolytic enzyme alanine transaminas in blood serum. Biochemical and statistical (Statistica 6.0 program, Student's t-criterion, Mann-Whitney test) analysis methods were used in the investigations. The accepted significance level was $p \leq 0.05$. As a result of experimental studies it was found that the extract from leaves Prunus domestica at all doses tested showed a different ability to hinder the processes of lipid peroxidation in vitro conditions, and at doses of 1.0 and 2.0 mg/g did not come from the antioxidant properties of α-tocopherol. The most therapeutically effective dose of the extract from leaves Prunus domestica was found to be 25 mg/kg, which maximally halved the formation of lipid peroxidation products on the body of acute tetrachloromethane hepatitis. The extract showed different antioxidant properties exceeding the activity of silibor by 2.3 times and did not match the drug for anticytolytic activity, reducing the activity of the enzyme alanine transaminas by 56.0% compared to the control pathology.*

Keywords: *Prunus domestica leaves, lipid peroxidation, antioxidant and anticytolytic activity.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-03
УДК: 611.721.1:572.087

МІЖХРЕБЦЕВІ ДИСКИ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА У ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК: РОЗМІРИ, СПІВВІДНОШЕННЯ, МОДЕЛЮВАННЯ

Данилевич В.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *vidanlet@gmail.com*

Статтю отримано 17 грудня 2021 р.; прийнято до друку 20 січня 2022 р.

Анотація. *Використання математичних алгоритмів розрахунку анатомічних і функціональних параметрів органів і систем на основі соматометричних параметрів дозволяє індивідуалізувати та кількісно обґрунтувати показники норми. З метою побудови математичних моделей для розрахунку розмірів міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта була проведена соматометрія практично здорових 80 дівчат і жінок віком 16-26 років та 74 юнаків і чоловіків віком 17-28 років, а також виконана магнітно-резонансна томографія поперекового відділу хребта. Отримані магнітно-резонансні томограми в аксіальній, сагітальній та фронтальній площинах у режимі T2-TSE використали для проведення МР-морфометрії за допомогою програми обробки DICOM-зображень. Проведені кореляційний аналіз та оцінка взаємозв'язків соматометричних параметрів з парціальними лінійними розмірами міжхребцевих дисків, сумою розмірів дисків і відносними сомато-дисковими показниками. Встановлено, що вага тіла має сильні кореляції з відносним сомато-дисковим показником (середні показники коефіцієнтів кореляції для L1-L5 міжхребцевих дисків становили 0,803 та 0,821 відповідно у жінок і чоловіків) та слабкі і дуже слабкі кореляції з парціальними розмірами дисків. При побудові регресійної моделі, як проміжний етап розрахунку, був використаний сомато-дисковий показник (відношення масо-ростового коефіцієнту до суми розмірів міжхребцевого диску). Моделювання суми трьох розмірів міжхребцевих дисків L1-L5 сегментів поперекового відділу хребта в кінцевому варіанті базувалося на показниках маси та довжини тіла (коефіцієнт детермінації R2 становить від 80,4% для суми розмірів міжхребцевого диску L1-L2 у дівчат і жінок та у юнаків і чоловіків, до 89,7% для суми розмірів міжхребцевого диску L4-L5 у дівчат і жінок). Перевірка отриманих математичних моделей показала наявність розбіжності між розрахованими та виміряними показниками сум розмірів міжхребцевих дисків при наявності дегенерації дисків. Використаний математичний алгоритм розрахунку індивідуалізованих показників лінійних розмірів міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта на основі соматометричних параметрів дозволив визначати відсутність об'єктивних кількісних змін незмінених міжхребцевих дисків та уникнути гіпердіагностики.*

Ключові слова: *моделювання, міжхребцевий диск, антропометрія, МРТ.*

Вступ

Протягом життя близько 70-85% людей відмічають біль у поперековому відділі хребта [20, 23]. Періодичний або хронічний біль у спині серйозно впливає на якість життя людей, негативно впливає на економічні показники та несе шкоду суспільству в цілому. Традиційно наявність болю в спині прийнято пов'язувати з наявністю дегенеративних змін міжхребцевих дисках [17] поперекового відділу хребтового стовпа, які, безсумнівно, є однією з основних груп причин, що призводять до люмбалгії [15, 22]. Одним із підтверджень ролі міжхребцевих дисків є збільшення частоти та вираженості скарг із віком, а як відомо із віком дегенеративно-дистрофічні зміни наростають як в міжхребцевих дисках [25, 32], так і в хребцях [8, 13]. За даними ВООЗ, захворювання опорно-рухового апарату, як причина інвалідності та смертності, посідають 4 місце у світі після серцево-судинних і онкологічних захворювань та цукрового діабету [3, 14, 30] і є другою причиною інвалідності [28]. Статистичні дані показують, що кожний п'ятий мешканець земної кулі страждає від болю в спині, а біль у поперековому відділі хребта є найпоширенішою патологією опорно-рухового апарату у всьому світі [34], а отже і однією з основних глобальних проблем громадського здоров'я [1, 7, 27].

Загальна поширеність хронічного болю серед населення України становила 60,4%, серед тих, у кого діагностовано хронічний біль; біль у шиї чи спині був найбільш поширеним (40,3%), при цьому більшість людей повідомляли про наявність болю різної локалізації одночасно [24, 35]. Близько 3,5 млн осіб в Україні мають захворювання системи опори та руху, а також ускладнення пов'язані із ними, які потребують тривалого або постійного лікування [16, 21, 26]. Винайдені ефективні сучасні методи та нові перспективні напрямки лікування люмбалгії [9], проте у медичній практиці вельми обмежено використовують об'єктивні показники оцінки стану міжхребцевих дисків, в якості кількісних критеріїв визначення ступеня відхилення від норми. Нормативні параметри лінійних розмірів міжхребцевих дисків зустрічаються лише в окремих наукових роботах і не знаходять широкого застосування в медичній практиці. Використання середніх значень розмірів міжхребцевих дисків без урахування статевих відмінностей та індивідуальних антропометричних даних, з метою наближеної оцінки окремих параметрів міжхребцевих дисків поперекового відділу, не є достатнім. Застосування відносних показників максимально враховує індивіду-

альні особливості організму кожної людини та дає можливість індивідуалізувати параметри норм. Існують математичні моделі використання відносних показників для моделювання індивідуальної норми в цілому [12, 31]. Безперечно визначення та врахування змін сагітальних і поперечних розмірів є важливим, проте не можна не брати до уваги зміни висоти міжхребцевого диска, що є одним із діагностичних критеріїв у виявленні змін міжхребцевого диска. З іншого боку використання громіздких регресійних моделей, що базуються на великій кількості антропометричних параметрів, значно обмежує застосування даних математичних моделей у повсякденній клінічній практиці.

Мета дослідження - створити математичні моделі розрахунку розмірів поперекових міжхребцевих дисків на основі соматометричних параметрів для визначення індивідуальної норми з метою ранньої прогностичної оцінки розвитку їх патології у чоловіків (17-28 років) та у жінок (16-26 років).

Матеріали та методи

У групу спостереження увійшли 80 дівчат і жінок (16-26 років) та 74 юнаки та чоловіки (17-28 років) без клінічних та МРТ-морфологічних проявів патології поперекового відділу хребта, яким було виконане соматометричне дослідження із визначенням тотальних (довжина тіла та маса тіла) і парціальних розмірів (поздовжніх, поперечних, обхватних та товщини шкірно-жирових складок) [29]. За допомогою МР-сканера "Phillips Achieva 1,5T" (Phillips, Нідерланди) проведена МР-томографія поперекового відділу хребта та отримані томограми в аксіальній, сагітальній та фронтальній площинах з використанням Т2-турбо-спін-ехо-послідовності. МРТ-зображення використані для оцінки стану міжхребцевих дисків L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5 сегментів поперекового відділу хребта та вимірювання їх розмірів; виміряні - сагітальний, поперечний розміри; передню, серединну та задню висоти міжхребцевих дисків (табл. 1). Використані обчислені усереднена висота міжхребцевих дисків (як середнє арифметичне трьох виміряних висот) та сума розмірів (сума усередненої висоти, сагітального і поперечного розмірів) для мінімізації впливу постави на лінійні показники міжхребцевих дисків. Відносний показник суми розмірів міжхребцевих дисків до масо-ростового коефіцієнта (сомато-дисковий показник), був використаний через наявність нелінійної залежності між розмірами міжхребцевих дисків і соматометричними параметрами. Проведений кореляційний аналіз та отримані показники лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (табл. 2, табл. 3), аналіз яких здійснений із урахуванням сили кореляцій за шкалою Чеддока [2, 18]: дуже слабка кореляція - 0,1-0,3; слабка - 0,3-0,5; помірна - 0,5-0,7; висока - 0,7-0,9; дуже висока (сильна) - 0,9-1,0. Для отримання математичних моделей сум розмірів міжхребцевих дисків проведений покроковий регресійний аналіз з використанням відносного сомато-дискового показника та даних соматометрії (табл. 4, табл. 5), з наступним алгебраїчним перетворенням відносного показника в кінцеву математичну модель. Для перевірки працездатності визначених моделей використана контрольна група, що включала 39 юнаків і чоловіків та 44 дівчат і жінок із наявними клінічними та морфологічними (визначеними на томограмах) проявами патології міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта. За допомогою кінцевих математичних моделей розрахували значення сум розмірів міжхребцевих дисків, порівняли дані вимірювань з математично передбаченими у групах спостереження та у контрольних групах. Статистичний аналіз проводили у ліцензійному пакеті "STATISTICA 6.1".

Результати. Обговорення

Отримані результати вимірювання міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта показали, що показники лінійних розмірів міжхребцевих дисків у жінок менші, ніж у чоловіків (табл. 1). Так показники серединних висот у чоловіків і жінок відрізнялися на 18,0%, 14,0%, 13,4%, 13,4% для відповідних міжхребцевих дисків. Показники усередненої висоти загалом повторювали тенденції значень показника середньої висоти, проте їх значення вказували на меншу відмінність даного показника для відповідних дисків - 12,9%, 7,8%, 6,8%, 5,1%. Найбільша різниця спостерігалася для сагітальних розмірів міжхребцевих дисків L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5 сегментів - 19,7%, 16,1%, 14,8%, 15,3% відповідно. Різниця для поперечних розмірів міжхребцевих дисків L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5 сегментів становила 16,8%, 15,3%, 14,1%, 13,2%.

Показник передньої висоти для L1-L2 зберігав загальну тенденцію та був більшим у чоловіків, ніж у жінок на 10,8%. Передня висота L2-L3 і L3-L4 дисків майже не відрізнялася у чоловіків і жінок (3,2% і 0,1%), а для IVD L4-L5 висота переважала у жінок на 5,9%.

Показник суми розмірів для відповідних міжхребцевих дисків переважав у чоловіків на 17,6%, 14,9%, 13,7%, 13,2%.

Відзначено наявність зростання лінійних розмірів міжхребцевих дисків у каудальному напрямку як у жінок, так і у чоловіків: для показників усередненої висоти від 7,13±0,95 мм та 8,055±0,894 мм для міжхребцевого диску L1-L2 до 9,216±0,952 мм та 9,683±0,93 мм для міжхребцевого диску L4-L5; для показників поперечного розміру від 43,56±2,74 мм та 50,89±3,09 мм для міжхребцевого диску L1-L2 до 49,93±3,14 мм та 56,53±3,15 мм для міжхребцевого диску L4-L5; для показників сагітального розміру від 31,45±1,98 мм та 37,63±2,56 мм для міжхребцевого диску L1-L2 до 35,55±2,76 мм та 40,99±2,67 мм для міжхребцевого диску L4-L5.

Взаємозв'язки соматометричних параметрів практично здорових дівчат і жінок (16-26 років) та юнаків і чоловіків (17-28 років) з парціальними лінійними розм-

Таблиця 1. Показники розмірів міжхребцевих дисків IVDL1-L2, IVDL2-L3, IVDL3-L4, IVDL4-L5 поперекового відділу хребта визначених у дівчат та жінок (16-26 років) і у юнаків та чоловіків (17-28 років).

Розміри міжхребцевих дисків	IVD	Дівчата та жінки (16-26 років)	Юнаки та чоловіки (17-28 років)
		M±SD (мм)	M±SD (мм)
Передня висота	L1-L2	6,957±1,265	7,705±1,125
	L2-L3	8,386±1,448	8,658±1,188
	L3-L4	9,397±1,470	9,407±1,283
	L4-L5	10,67±1,74	10,04±1,44
Середня висота	L1-L2	8,230±1,052	9,711±1,087
	L2-L3	9,479±1,043	10,81±1,10
	L3-L4	10,07±0,97	11,42±1,07
	L4-L5	10,341±1,070	11,73±1,20
Задня висота	L1-L2	6,214±1,205	6,750±1,053
	L2-L3	6,829±1,468	7,163±1,009
	L3-L4	6,813±1,230	7,263±1,053
	L4-L5	6,637±1,200	7,274±1,100
Поперечний розмір	L1-L2	43,56±2,74	50,89±3,09
	L2-L3	46,10±2,76	53,16±3,01
	L3-L4	48,24±3,04	55,06±2,97
	L4-L5	49,93±3,14	56,53±3,15
Сагітальний розмір	L1-L2	31,45±1,98	37,63±2,56
	L2-L3	33,63±2,51	39,06±2,40
	L3-L4	34,308±2,66	39,35±2,52
	L4-L5	35,55±2,76	40,99±2,67
Усереднене значення висоти	L1-L2	7,13±0,95	8,055±0,894
	L2-L3	8,23±1,09	8,877±0,838
	L3-L4	8,762±0,963	9,362±0,879
	L4-L5	9,216±0,952	9,683±0,93
Сума поперечного та сагітального розмірів	L1-L2	75,01±4,11	88,52±4,99
	L2-L3	79,73±4,67	92,22±4,74
	L3-L4	82,54±4,57	94,42±4,74
	L4-L5	85,48±4,62	97,53±5,28
Сума трьох розмірів	L1-L2	82,14±4,48	96,57±5,42
	L2-L3	87,96±5,21	101,1±5,1
	L3-L4	91,30±5,00	103,8±5,2
	L4-L5	94,70±4,99	107,2±5,6
M - середнє арифметичне			
SD - середньоквадратичне відхилення			

ірами міжхребцевих дисків, сумою розмірів і відносними сомато-дисковими показниками міжхребцевих дисків представлені в таблиці 2. Слід зауважити, що вага тіла має сильні кореляції з відносним сомато-дисковим показником (середні показники коефіцієнтів кореляції для L1-L5 міжхребцевих дисків 0,803 та 0,821 відповідно у дівчат та чоловіків) і дуже слабкі кореляції з парціальними розмірами та сумою розмірів дисків. Довжина тіла характеризується наявністю слабкої сили кореляцій у жінок із сумою розмірів (0,299), у чоловіків - слабкі кореляції з сагітальним (0,330) і поперечним (0,325) розмірами, сумою розмірів (0,410); інші показники характеризувались дуже слабкими кореляціями. Поздовжні антропометричні розміри у жінок мають дуже слабкі кореляції із розмірами дисків; у чоловіків визначені слабкі кореляції із сумою розмірів (0,380). Поперечні розміри характеризуються слабкою силою кореляцій у жінок (0,459) та у чоловіків (0,348). Обхватні розміри у чоловіків і жінок мали середню силу кореляцій з сомато-дисковими коефіцієнтами 0,634 та 0,594 відповідно; слабкі кореляції у чоловіків з сумою розмірів (0,329). Зовнішні параметри тазу (вимірювалися у жінок) мали середньої сили кореляції з відносним сомато-дисковим показником (0,521). Показники товщини жирових складок мали слабкі кореляції з сомато-дисковим показником для чоловіків (0,381) та для жінок (0,303). Серед показників компонентного складу тіла, середня сила кореляцій визначена у жінок для сомато-дискових показників з м'язовим, кістковим та жировим компонентами (0,681, 0,589 та 0,540 відповідно); у чоловіків середньої сили кореляції відмічені для суми розмірів (0,556) та сомато-дискових показників (0,555), також у чоловіків виявлені слабкої сили кореляції сагітальних і поперечних розмірів міжхребцевих дисків з м'язовим компонентом (0,317 та 0,327), суми розмірів і сомато-дискового показника з кістковим компонентом (0,334 та 0,311) і сомато-дискового показника з жировим компонентом (0,387).

Визначені взаємозв'язки лінійних параметрів міжхребцевих дисків з соматометричними параметрами виявили наступні закономірності (табл. 3): середні показники коефіцієнтів кореляції соматометричних параметрів були слабкими для усереднених висот L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5 міжхребцевих дисків і порівняно вищими у жінок (0,198, 0,102, 0,204, 0,177), ніж у чоловіків (0,069, 0,074, 0,065, 0,113). Середні показники коефіцієнтів кореляцій поперечного, сагітального та суми трьох розмірів були порівняно вищими у чоловіків (від 0,137 для поперечного розміру IVD L1-L2 до 0,262 для суми трьох розмірів IVD L3-L4), ніж у жінок (від 0,076 для поперечного розміру IVD L3-L4 до 0,216 для суми трьох розмірів IVD L1-L2). Найвищими показники коефіцієнтів кореляції були для сомато-дискових показників у жінок від 0,495 для IVD L1-L2 до 0,515 для IVD L4-L5, у чоловіків від 0,427 для IVD L1-L2 до 0,438 для IVD L4-L5.

Зважаючи на більшу кількість значущих кореляцій сомато-дискового показника з соматометричними параметрами, даний показник є більше привабливим для подальшого регресійного аналізу. Регресійний покроковий аналіз для визначення значення суми розмірів міжхребцевого диску на основі відносного нелінійного сомато-дискового співвідношення, показників маси та

Таблиця 2. Середні показники абсолютних значень коефіцієнтів кореляції лінійних розмірів міжхребцевих дисків L1-L5 сегментів і сомато-дискового коефіцієнту з антропометричними розмірами у дівчат та жінок (16-26 років) і у юнаків та чоловіків віком (17-28 років).

	Середні показники абсолютних значень коефіцієнтів кореляції									
	Усередненої висоти міжхребцевих дисків L1-L5		Сагітальний розмір міжхребцевих дисків L1-L5		Поперечний розмір міжхребцевих дисків L1-L5		Суми розмірів міжхребцевих дисків L1-L5		Сомато-дискове співвідношення L1-L5	
	ж	ч	ж	ч	ж	ж	ч	ж	ч	ж
Вага	0,093	0,070	0,236	0,087	0,209	0,207	0,291	0,201	0,803	0,821
Довжина тіла	0,110	0,122	0,179	0,330	0,192	0,325	0,299	0,410	0,139	0,051
Висота надгрудинної точки	0,165	0,120	0,087	0,226	0,135	0,283	0,268	0,458	0,199	0,042
Висота лобкової точки	0,033	0,061	0,076	0,073	0,059	0,240	0,177	0,265	0,023	0,000
Висота плечової точки	0,124	0,083	0,071	0,228	0,092	0,316	0,194	0,470	0,234	0,122
Висота пальцевої точки	0,061	0,152	0,196	0,234	0,182	0,256	0,274	0,430	0,163	0,090
Висота вертельної точки	0,047	0,064	0,045	0,054	0,047	0,241	0,132	0,276	0,069	0,000
Ширина дистального епіфізу плеча	0,094	0,048	0,083	0,119	0,052	0,019	0,097	0,137	0,546	0,180
Ширина дистального епіфізу передпліччя	0,097	0,078	0,109	0,116	0,190	0,159	0,270	0,239	0,411	0,304
Ширина дистального епіфізу стегна	0,108	0,106	0,029	0,090	0,054	0,120	0,068	0,069	0,581	0,287
Ширина дистального епіфізу гомілки	0,090	0,045	0,128	0,077	0,138	0,038	0,241	0,133	0,398	0,183
Поперечний середньогрудинний розмір	0,143	0,108	0,048	0,160	0,029	0,153	0,038	0,357	0,552	0,539
Поперечний середньогрудинний розмір	0,166	0,062	0,044	0,082	0,023	0,217	0,040	0,359	0,570	0,494
Сагітальний розмір грудної клітки	0,194	0,120	0,216	0,053	0,062	0,159	0,200	0,200	0,463	0,407
Ширина плеч	0,130	0,116	0,043	0,110	0,102	0,165	0,191	0,147	0,153	0,387
Обвід плеча в напруженому стані	0,367	0,077	0,200	0,029	0,133	0,083	0,260	0,280	0,756	0,737
Обвід плеча в спокійному стані	0,327	0,086	0,200	0,092	0,167	0,096	0,217	0,374	0,783	0,703
Обвід передпліччя в верхній третині	0,255	0,058	0,217	0,135	0,128	0,166	0,244	0,430	0,672	0,734
Обвід передпліччя в нижній третині	0,288	0,102	0,260	0,084	0,221	0,074	0,310	0,326	0,489	0,572
Обвід стегна	0,238	0,078	0,172	0,156	0,155	0,197	0,195	0,437	0,776	0,633
Обвід гомілки в верхній третині	0,213	0,094	0,098	0,201	0,094	0,179	0,205	0,408	0,620	0,626
Обвід гомілки в нижній третині	0,190	0,154	0,127	0,109	0,196	0,210	0,216	0,295	0,519	0,378
Обвід шиї	0,218	0,053	0,058	0,050	0,115	0,077	0,145	0,218	0,593	0,489
Обвід талії	0,272	0,085	0,208	0,048	0,173	0,053	0,228	0,203	0,736	0,757
Обвід стегон	0,250	0,052	0,191	0,066	0,200	0,216	0,242	0,251	0,723	0,472
Обвід кистей	0,248	0,051	0,174	0,141	0,205	0,073	0,313	0,136	0,369	0,270
Обвід стопи	0,181	0,091	0,134	0,033	0,117	0,150	0,237	0,421	0,436	0,318
Обвід грудної клітки на вдосі	0,347	0,122	0,223	0,146	0,177	0,198	0,331	0,418	0,658	0,755
Обвід грудної клітки на видосі	0,328	0,076	0,248	0,063	0,173	0,161	0,270	0,365	0,692	0,730
Обвід грудної клітки в спокійному стані	0,340	0,035	0,234	0,130	0,185	0,136	0,305	0,379	0,690	0,739
Жирова складка на задньої поверхні плеча	0,119	0,076	0,085	0,207	0,042	0,143	0,053	0,080	0,459	0,353
Жирова складка на передній поверхні плеча	0,094	0,071	0,075	0,269	0,075	0,117	0,057	0,212	0,356	0,236
Жирова складка на передпліччя	0,093	0,042	0,051	0,335	0,036	0,112	0,043	0,274	0,248	0,204
Жирова складка під лопаткою	0,181	0,055	0,139	0,161	0,128	0,127	0,129	0,079	0,510	0,430
Жирова складка на грудній клітці	0,077	0,058	0,022	0,298	0,029	0,136	0,055	0,245	0,270	0,349
Жирова складка на животі	0,118	0,071	0,165	0,232	0,083	0,077	0,085	0,035	0,485	0,345
Жирова складка на боку	0,145	0,072	0,134	0,240	0,086	0,096	0,081	0,054	0,515	0,367

Продовження таблиці 2.

	Середні показники абсолютних значень коефіцієнтів кореляції									
	Усередненої висоти міжхребцевих дисків L1-L5		Сагітальний розмір міжхребцевих дисків L1-L5		Поперечний розмір міжхребцевих дисків L1-L5		Суми розмірів міжхребцевих дисків L1-L5		Соматодискове співвідношення L1-L5	
	ж	ч	ж	ч	ж	ж	ч	ж	ч	ж
Жирова складка на стегні	0,123	0,091	0,239	0,181	0,142	0,078	0,185	0,034	0,284	0,177
Жирова складка на гомілки	0,120	0,077	0,213	0,246	0,205	0,109	0,215	0,051	0,305	0,264
Ендоморфний компонент	0,151	0,059	0,132	0,219	0,086	0,129	0,121	0,078	0,493	0,398
Мезоморфний компонент	0,094	0,060	0,112	0,144	0,041	0,148	0,065	0,060	0,602	0,678
Ектоморфний компонент	0,202	0,055	0,132	0,107	0,088	0,095	0,127	0,031	0,818	0,852
М'язовий компонент	0,280	0,064	0,168	0,317	0,157	0,327	0,247	0,556	0,681	0,555
Кістковий компонент	0,156	0,095	0,082	0,049	0,129	0,098	0,217	0,334	0,589	0,311
Жировий компонент	0,180	0,075	0,205	0,223	0,171	0,084	0,190	0,032	0,540	0,387
М'язи Американський інститут харчування	0,360	0,105	0,189	0,098	0,161	0,200	0,311	0,407	0,604	0,605

довжини тіла та масо-ростового співвідношення для кожного конкретного індивідуума в нормі.

Моделювання суми трьох розмірів IVD L1-L5 поперекового відділу хребта в нормі в кінцевому варіанті базується на показниках маси та довжини тіла і масо-ростовому коефіцієнті. При побудові регресійної математичної моделі як проміжний етап розрахунку використали відношення масо-ростового коефіцієнту до суми розмірів кожного міжхребцевого диску.

Показники та складові рівнянь регресії для IVD L1-L5 у жінок та у чоловіків представлені у таблиці 4 та таблиці 5.

У жінок кінцевий вигляд регресійних моделей для сум розмірів міжхребцевих дисків наступний:

- для IVDL1-L2 коефіцієнт детермінації R^2, як рівень предиктивності перевищує критичне значення та становить 80,4%, стандартна похибка оцінки - 0,275.

$\mathbf{S_{L1-L2} = K / (7,23828+0,06411*m-4,00519*H)}$

де:

$\mathbf{S_{D1}}$- *сума лінійних розмірів міжхребцевого диску D1 в нормі у см;*

K - масо-ростове співвідношення (у кг/м);

m - маса тіла (у кг);

H - ріст (у метрах).

- для IVDL2-L3 коефіцієнт детермінації R^2 становить 84,5 %, стандартна похибка оцінки - 0,266.

$\mathbf{S_{L2-L3} = K / (7,096+0,058*m-3,854*H)}$

- для IVDL3-L4 коефіцієнт детермінації R^2 становить 88,0 %, стандартна похибка оцінки - 0,221.

$\mathbf{S_{L3-L4} = K / (6,817+0,055*m-3,715*H)}$

- для IVDL4-L5 коефіцієнт детермінації R^2 становить 89,7 %, стандартна похибка оцінки - 0,203.

$\mathbf{S_{L4-L5} = K / (6,36089+0,05546*m-3,55922*H)}$

У чоловіків кінцевий вигляд регресійних моделей для сум лінійних розмірів міжхребцевих дисків наступний:

- для IVDL1-L2 коефіцієнт детермінації R^2 становить 80,4 %, стандартна похибка оцінки - 0,165.

$\mathbf{S_{L1-L2} = K / (6,7046+0,0512*m-3,5198*H)}$

Для IVDL2-L3 ($\mathbf{S_{D2}}$) коефіцієнт детермінації R^2 становить 84,6 %, стандартна похибка оцінки - 0,138.

Таблиця 3. Узагальнені середні показники коефіцієнтів кореляції міжхребцевих дисків і антропометричних параметрів у дівчат та жінок (16-28 років) і у юнаків та чоловіків (17-28 років).

Середні арифметичні показники модулів значень кореляцій	МХД	Дівчата та жінки (16-26 років)	Юнаки та чоловіки (17-28 років)
Усереднене значення висоти	L1-L2	0,198	0,069
	L2-L3	0,102	0,074
	L3-L4	0,204	0,065
	L4-L5	0,177	0,113
Поперечний розмір	L1-L2	0,149	0,137
	L2-L3	0,148	0,159
	L3-L4	0,076	0,146
	L4-L5	0,123	0,162
Сагітальний розмір	L1-L2	0,139	0,151
	L2-L3	0,140	0,139
	L3-L4	0,149	0,142
	L4-L5	0,141	0,159
Сума розмірів	L1-L2	0,216	0,223
	L2-L3	0,181	0,230
	L3-L4	0,161	0,262
	L4-L5	0,188	0,255
Відношення суми розмірів IVD до масо-ростового коефіцієнту	L1-L2	0,495	0,427
	L2-L3	0,506	0,445
	L3-L4	0,510	0,436
	L4-L5	0,515	0,438

Таблиця 4. Підсумкові результати прямої покрокової регресії відносного коефіцієнта масо-ростового співвідношення та суми трьох розмірів міжхребцевого диску на основі значення довжини та маси тіла у дівчат та жінок І зрілого віку (16-26 років) в нормі для відповідних міжхребцевих дисків.

IVD L1-L2 сегменту						
R=0,9317 RI=0,8680 Скоректований RI=0,88641 F(2,66)=217,17 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,275						
№=80	BETA	Ст.похибка БЕТА	B	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			7,238	1,120	6,462	0,00000
Довжина тіла (в м)	-0,265	0,046	-4,005	0,693	-5,777	0,00000
Маса тіла (в кг)	0,954	0,046	0,064	0,004	20,809	0,00000
IVD L2-L3 сегменту						
R=0,922 RI=0,850 Скоректований **RI=0,845** F(2,67)=189,74 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,266						
№=80	BETA	Ст. похибка БЕТА	B	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			7,096	1,073	6,610	0,00000
Довжина тіла (в м)	-0,282	0,049	-3,854	0,665	-5,788	0,00000
Маса тіла (в кг)	0,947	0,049	0,058	0,003	19,443	0,00000
IVD L3-L4 сегменту						
R=0,9402 RI=0,8839 Скоректований RI=0,8804 F(2,66)=251,42 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,221						
№=80	BETA	Ст. похибка БЕТА	B	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			6,817	0,902	7,553	0,00000
Довжина тіла (в м)	-0,286	0,043	-3,715	0,558	-6,651	0,00000
Маса тіла (в кг)	0,962	0,043	0,055	0,0025	22,361	0,00000
IVD L4-L5 сегменту						
R=0,9490 RI=0,9006 Скоректований **RI=0,897** F(2,66)=299,16 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,2026						
№=80	BETA	Ст.похибка БЕТА	B	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			6,361	0,826	7,701	0,00000
Довжина тіла (в м)	-0,275	0,039	-3,539	0,511	-6,923	0,00000
Маса тіла (в кг)	0,972	0,039	0,055	0,002	24,41	0,00000

S_{L2-L3} = K / (6,1839+0,0494*m-3,2435*H)

Для IVDL3-L4 (**S_{D4}**) коефіцієнт детермінації R^2 становить 87,3 %, стандартна похибка оцінки - 0,121.

S_{L3-L4} = K / (6,5918+0,0483*m-3,4748*H)

Для IVDL4-L5 (**S_{D4}**) коефіцієнт детермінації R^2 становить 86,0 %, стандартна похибка оцінки - 0,125.

S_{L4-L5} = K / (6,8216+0,04697*m-3,61236*H)

Клінічна перевірка математичної моделі показала наявність відхилення (більше ніж на 10%) показника суми лінійних розмірів міжхребцевих дисків із високими ступенями дегенерації та виявила нормальні показники суми лінійних розмірів міжхребцевих дисків у 46% осіб з діагнозом остеохондроз.

Наявність зв'язку параметрів міжхребцевих дисків із зовнішніми параметрами тіла людини слугує підтвердженням наявності їх кількісних пропорційних співвідношень [10, 33]. Для визначення коваріацій (множинних кореляцій) більше підходить регресійний аналіз, що дає можливість визначити коваріації розмірних параметрів міжхребцевих дисків із правильною частиною множини соматичних параметрів [4, 5]. Регресійний аналіз, як алгоритм прогнозування, моделювання результату, відображує багатофакторну залежність параметрів тіла та міжхребцевих дисків. Таким чином, використання регресійного аналізу є необхідним інструментом пошуку оптимального рішення, а часом і остаточного результату у пошуках математичної моделі. Апроксимація із використанням математичних алгоритмів та функцій існуючих складних множинних взаємозв'язків можлива при застосуванні поліноміальної лінійної регресії. Коректність визначення задач дослідження має на меті мінімізувати вплив виявлених випадкових взаємозв'язків при аналізі численних вихідних параметрів при моделюванні. При визначені оптимального регресійного полінома по числу змінних та їх предиктивності, можливості логічної вербальної інтерпретації застосовували ранжування та визначення змінних із найвищими показниками кореляції. Процедури прямої покрокової регресії дозволила побудувати модель, що врахувала всі визначені соматометричні параметри, дала оцінку їх значущості для визначення об'ємних і лінійних параметрів міжхребцевих дисків.

Таблиця 5. Підсумкові результати прямої покрокової регресії відносного коефіцієнта масо-ростового співвідношення та суми трьох розмірів міжхребцевого диску на основі значення довжини та маси тіла у юнаків та чоловіків І зрілого віку (17-28 років) в нормі для відповідних міжхребцевих дисків.

IVD L1-L2 сегменту						
R=0,9016 RI=0,8129 Скоректований **RI=0,8040** F(2,42)=91,266 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,165						
№=74	BETA	Ст.похибка БЕТА	**B**	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			**6,7063**	0,831	8,064	0,00000
Довжина тіла (м)	-0,513	0,075	**-3,519**	0,514	6,845	0,00000
Маса тіла (кг)	1,011	0,075	**0,0512**	0,003	13,488	0,00000
IVD L2-L3 сегменту						
R=0,9259 RI=0,8530 Скоректований **RI=0,8460** F(2,42)=121,88 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,138						
№=74	BETA	Ст.похибка БЕТА	**B**	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			**6,1839**	0,6928	8,9257	0,00000
Довжина тіла (м)	-0,5033	0,06648	**-3,2435**	0,4284	-7,5699	0,00000
Маса тіла (кг)	1,0375	0,06648	**0,0494**	0,0031	15,604	0,00000
IVD L3-L4 сегменту						
R=0,9374 RI=0,8788 Скоректований **RI=0,8730** F(2,42)=152,35 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,121						
№=74	BETA	Ст.похибка БЕТА	**B**	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			**6,5918**	0,6078	10,8453	0,00000
Довжина тіла (м)	-0,55798	0,06036	**-3,4748**	0,3759	-9,2441	0,00000
Маса тіла (кг)	1,04991	0,06036	**0,0483**	0,00277	17,39404	0,00000
IVD L4-L5 сегменту						
R=0,9309 RI=0,8666 Скоректований **RI=0,8602** F(2,42)=136,43 p<0,0000 Стандартна похибка оцінки 0,125						
№=74	BETA	Ст.похибка БЕТА	**B**	Ст. похибка B	t(71)	p-рівень
Вільний показник			**6,8216**	0,6271	10,8781	0,00000
Довжина тіла (м)	-0,5899	0,06334	**-3,61236**	0,387825	-9,3144	0,00000
Маса тіла (кг)	1,03809	0,06334	**0,04697**	0,002866	16,3892	0,00000

У повсякденній медичній роботі практичні лікарі не застосовують кількісні показники міжхребцевих дисків в якості критеріїв оцінки, не враховують для визначення ступеня відхилення від норми лінійні показники сагітального, поперечного та вертикального розмірів. Нормативні параметри лінійних розмірів для окремих міжхребцевих дисків зустрічаються в окремих наукових роботах, проте не набули широкого використання в медичній практиці. P. Gu'rin et al. (2011) у своїй роботі навели середньостатистичні показники п'яти парціальних розмірів міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта [11]. Наведені середні показники значень параметрів міжхребцевих дисків, максимальні та мінімальні показники підтверджують варіабельність вивчених параметрів та досить обмежено можуть бути використані в клінічній практиці, через відсутність можливості їх індивідуалізації. Також в дослідженні не приділено увагу гендерним особливостям параметрів і не враховувалися індивідуальні антропометричні дані.

Одним із шляхів індивідуалізації оціночних критеріїв норми є врахування індивідуальних лінійних параметрів кожної людини шляхом використання відносних показників у покроковому регресійному аналізі. Приклади використання відносних показників для моделювання індивідуальної норми у цілому існують. Так спосіб визначення висот тіл хребців поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальному комп'ютерно-томографічному зрізі у юнаків і дівчат різних соматотипів [12], базується на поглибленому антропометричному дослідженні [29] юнаків і дівчат (вимірювання висоти надгрудинної точки, найбільшої ширини голови, ширина дистального епіфіза лівого стегна, ширини дистального епіфіза гомілки, товщини шкірно-жирової складки на стегні, гомілці, під лопаткою, на передній поверхні плеча, обхвати кисті, шиї, стегон, грудної клітки та інші антропометричні параметри).

R. Tang (2016) у своїх дослідженнях проводив моделювання площі поперечного перерізу міжхребцевих дисків L3-L4, L4-L5 та L5-S1 сегментів на основі параметрів висоти тіла сидячи, обводу та ширини ділянок зап'ястка, гомілково-ступневого та колінного суглобів, поперечного, передньо-заднього розмірів та обводу

голови і кисті, ширини плеч, передньо-заднього розміру та ширини грудної клітки [31]. У даних моделях беруться до уваги сагітальний і поперечний розмір міжхребцевого диску та не береться до уваги висота міжхребцевого диску, в той час як висота є одним з важливих критеріїв визначення ступеня змін міжхребцевого диску.

Широке використання великої кількості антропометричних показників у клінічній практиці є досить обмеженим, тому все частіше застосовують показники маси тіла, довжини тіла, BMI [6]. У теперішній час немає даних про спосіб моделювання суми розмірів (вертикального, сагітального та фронтального) міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта в нормі. Використання отриманих формул для вираховування індивідуалізованих параметрів норми дозволить визначити початкові відхилення лінійних параметрів на ранніх стадіях розвитку патологічних змін.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Визначена наявність краніо-каудального градієнту лінійних показників висоти, поперечного та сагітального розмірів міжхребцевих дисків у осіб обох статей. Парціальні розміри відповідних міжхребцевих дисків у чоловіків є значущо більшими, ніж у жінок.

2. Спостерігається зростання сили та кількості кореляцій при використанні показника суми розмірів у порівнянні із парціальними показниками, при цьому сила кореляції переважала у жінок.

3. При оцінці показників коефіцієнтів кореляції сомато-дискового показника з соматометричними параметрами відзначена наявність сильних і середньої сили зв'язків. Даний факт обумовлює вибір використання відносного сомато-дискового показника у багатопараметричному моделюванні.

4. Використання відносних показників дозволило визначити нелінійні залежності у межах діапазону норми для суми лінійних розмірів МХД.

5. Створені математичні моделі розрахунку індивідуалізованих параметрів норми розмірів міжхребцевих дисків L1-L5 сегментів поперекового відділу хребта на основі соматометричних параметрів для ранньої прогностичної оцінки розвитку їх патології та уникнення гіпердіагностики.

Перспективним напрямком розробок є подальше вивчення сомато-дискових співвідношень, пошук закономірностей взаємозв'язків, вдосконалення регресійних моделей математичного розрахунку об'ємних і парціальних параметрів міжхребцевих дисків.

Список посилань - References

[1] Buchbinder, R., van Tulder, M., Öberg, B., Costa, L. M., Woolf, A., Schoene, M., & Croft, P. (2018). Low back pain: a call for action. *Lancet* (Lancet Low Back Pain Series Working Group), 391(10137), 2384-2388. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4

[2] Chaddock, R. E. (1925). *Principles and methods of statistics* (Houghton Mifflin Co.; 1st edition). https://doi.org/10.1177/000271622612300150

[3] Cieza, A., Causey, K., Kamenov, K., Hanson, S. W., Chatterji, S., & Vos, T. (2020). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet,* 396(10267), 2006-2017.

[4] Danylevych, V. P., Guminskyi, Y. Y., & Hryhorieva, O. A. (2020). Correlations between linear dimensions of the lumbar intervertebral disks and somatometric parameters in girls and women of the first adulthood. *World Science*, 2,5(57), 4-9. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7075

[5] Danylevych, V. P., Guminskyi, Y. Y., Orlovskyi, V. O., & Babych, L. V. (2019). Correlations between linear dimensions of the lumbar intervertebral discs and somatometric parameters in the youth (18-28 years) and young adult males in norm. *Biomedical and Biosocial Anthropology,* 37, 15-21. https://doi.org/10.31393/bba37-2019-03

[6] Easton, J. F., Stephens, C. R., Roman-Sicilia, H., Cesari, M., & Perez-Zepeda, M. U. (2018). Anthropometric measurements and mortality in frail older adults. *Experimental gerontology*, 110, 61-66. https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.05.011

[7] Erdem, M. N., Erken, H. Y., & Aydogan, M. (2018). The effectiveness of non-surgical treatments, re-discectomy and minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion in post-discectomy pain syndrome. *Journal of spine surgery* (Hong Kong), 4(2), 414-422. https://doi.org/10.21037/jss.2018.04.02

[8] Fassio, A., Idolazzi, L., Rossini, M., Gatti, D., Adami, G., Giollo, A., & Viapiana, O. (2018). The obesity paradox and osteoporosis. *Eating and weight disorders: EWD,* 23(3), 293-302. https://doi.org/10.1007/s40519-018-0505-2

[9] Foster, N. E., Anema, J. R., Cherkin, D., Chou, R., Cohen, S. P., Gross, D. P., & Maher, C. G. (2018). Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions (Lancet Low Back Pain Series Working Group). *Lancet* (London, England), 391(10137), 2368-2383. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30489-6

[10] Fyllos, A. H., Arvanitis, D. L., Karantanas, A. H., Varitimidis, S. E., Hantes, M., & Zibis, A. H. (2018). Magnetic resonance morphometry of the adult normal lumbar intervertebral space. *Surgical and radiologic anatomy: SRA,* 40(9), 1055-1061. https://doi.org/10.1007/s00276-018-2048-7

[11] Gue'rin, P., Obeid, I., Gille, O., Bourghli, A., Luc, S., Pointillart, V., … & Vital, J. M. (2011). Safe working zones using the minimally invasive lateral retroperitoneal transpsoas approach: a morphometric study. *Vital Surg Radiol Anat.,* 33, 665-671. doi: 10.1007 / s00276-011-0798-6

[12] Gunas, I. V., Pinchuk, S. V., & Shayuk, A. V. (2015). Correlation of computer-tomographic size of the lumbar spine on median-sagittal sections with anthropo-somatotypological parameters healthy girls from Podillya. *Reports of Morphology,* 21(1), 126-130.

[13] Hamdy, R. C. (2018). Osteoporosis: Heading Towards the Perfect Storm. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry,* 21(1), 1-2. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.12.001

[14] Hartvigsen, J., Hancock, M. J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S. … & Underwood, M. (2018). What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* (Lancet Low Back Pain Series Working Group), 391(10137), 2356-2367. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X

[15] Jin, W., Liu, Z., Zhang, Y., Che, Z., & Gao, M. (2021). The Effect of Individual Musculoskeletal Conditions on Depression:

Updated Insights From an Irish Longitudinal Study on Aging. *Frontiers in medicine,* 8, 697649. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.697649

[16] Kornus, O. H., Kornus, A. O., Shyshchuk, V. D., & Nurein, N. M. (2018). Regional morbidity profile of the Sumy region population by diseases of the musculoskeletal system and connective tissue. *Journal of Geology, Geography and Geoecology*, 27(3), 431-443. doi.org/10.15421/11188201

[17] Kovalsky, O. V., Mechev, D. S., & Danylevych, V. P. (2017). *Radiology. Radiotherapy. Diagnostic imaging*. Vinnytsia: Nova kniga ISBN 978-966-382-424-6

[18] Lapach, S. M. (2017). Кореляційний аналіз в застосуванні до визначення структури рівняння регресії. В *Матеріалах 18-ї міжнародної наукової конференції ім. Михайла Кравчука* (сс. 119-123). [Correlation analysis in application to determine the structure of the equation regression. In *Proceedings of the Eighteenth International Scientific Conference memorial academic M. Kravchuk* (pp. 119-123)]. Kyiv, October 7-10. Kyiv: KPI.

[19] Lekhan, V., Rudiy, V., Shevchenko, M., Nitzan Kaluski, D., & Richardson, E. (2015). Ukraine: health system review. *Health systems in transition,* 17(2), 1-154.

[20] Lim, Y. Z., Chou, L., Au, R. T., Seneviwickrama, K.M.D., Cicuttini, F. M., Briggs, A. M., … & Wluka, A. E. (2019). People with low back pain want clear, consistent and personalised information on prognosis, treatment options and self-management strategies: a systematic review. *J Physiother.,* 19, 1836-955330057-8. doi: 10.1016/j.jphys.2019.05.010

[21] Linhardt, O., Grifka, J., & Benditz, A. (2016). Besteht ein Zusammenhang zwischen der degenerativen Bandscheibenveränderung und dem Auftreten von lumbalen Bandscheibenvorfällen? [Are There Correlations Between Disc Degeneration and the Appearance of Lumbar Disc Herniations?]. *Zeitschrift fur Orthopadie und Unfallchirurgie,* 154(6), 595-600. https://doi.org/10.1055/s-0042-109568

[22] Liu, H., Kang, H., Song, C., Lei, Z., Li, L., Guo, J., … & Li, F. (2018). Urolithin A Inhibits the Catabolic Effect of TNF? on Nucleus Pulposus Cell and Alleviates Intervertebral Disc Degeneration in vivo. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1043. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01043

[23] Mosley, G. E., Hoy, R. C., Nasser, P., Kaseta, T., Lai, A., Evashwick-Rogler, T. W., Lee, M., & Iatridis, J. C. (2019). Sex Differences in Rat Intervertebral Disc Structure and Function Following Annular Puncture Injury. *Spine,* 44(18), 1257-1269. https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003055

[24] Niankovskyi S.L., Plastunova O.B. (2016). Особливості стану здоров'я, рухової активності та харчування школярів-спортсменів (огляд літератури) [Features of the state of health, motor activity and nutrition of athletes (review of literature)]. *Буковинський медичний вісник - Bukovynian Medical Bulletin,* 20/1(77), 206-214. doi.org/10.24061/68982

[25] Oichi, T., Taniguchi, Y., Oshima, Y., Tanaka, S., & Saito, T. (2020). Pathomechanism of intervertebral disc degeneration. JOR spine, 3(1), e1076. https://doi.org/10.1002/jsp2.1076

[26] Povorozniuk, V. V. (2015). Все стареют, но не все болеют. Главное - вовремя исследовать состояние костной ткани [Everyone gets old, but not everyone gets sick. The main thing is to examine the state of the bone tissue in time]. *Я - пациент (Всеукраинское медицинское обозрение) - I am a Patient (All-Ukrainian Medical Review),* 93, 2.

[27] Ruhe, A. K., Wager, J., Linder, R., Meusch, A., Pfenning, I., & Zernikow, B. (2020). Chronischer Schmerz bei Kindern und Jugendlichen: eine okonomische Betrachtung [Chronic pain in children and adolescents: an economic perspective]. *Schmerz* (Berlin, Germany), 34(2), 133-139. https://doi.org/10.1007/s00482-020-00446-0

[28] Sebbag, E., Felten, R., Sagez, F., Sibilia, J., Devilliers, H., & Arnaud, L. (2019). The world-wide burden of musculoskeletal diseases: A systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 844-848. http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215142

[29] Shaparenko, P. P., & Burikh, M. P. (2000). *Антропометрія та система топографоанатомічних координат тіла людини [Anthropometry and the system of topographic and anatomical coordinates of the human body].* Вінниця: ВСМУ - Vinnytsia: VSMU.

[30] Spencer, L. J., Abate, D., Abate, K., Abay, S., Abbafati, C., Abbasi, & Alvis Guzman, N. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017. *The Lancet,* 1789-1858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7

[31] Tang, R., Gungor, C., Sesek, R. F., Foreman, K. B., Gallagher, S., & Davis, G. A. (2016). Morphometry of the lower lumbar intervertebral discs and endplates: comparative analyses of new MRI data with previous findings. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society,* 25(12), 4116-4131. https://doi.org/10.1007/s00586-016-4405-8

[32] Vo, N. V., Hartman, R. A., Patil, P. R., Risbud, M. V., Kletsas, D., Iatridis, J. C., … & Kang, J. D. (2016). Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society,* 34(8), 1289-1306. https://doi.org/10.1002/jor.23195

[33] Weber, C. I., Hwang, C. T., van Dillen, L. R., & Tang, S. Y. (2019). Effects of standing on lumbar spine alignment and intervertebral disc geometry in young, healthy individuals determined by positional magnetic resonance imaging. *Clinical biomechanics* (Bristol, Avon), 65, 128-134. https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.04.010

[34] Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., … & Hoy, D. (2020). Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of translational medicine,* 8(6), 299. https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175

[35] Xu, A., Hilton, E., Arkema, R., Tintle, N. L., & Helming, L. M. (2019). Epidemiology of chronic pain in Ukraine: Findings from the World Mental Health Survey. *PLOS ONE,* 14(10), e0224084. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224084

THE LUMBAR INTERVERTEBRAL DISCS IN MALES AND FEMALES: MEASURES, CORRELATION, MODELING

Danylevych V. P.

Annotation. *The use of math algorithms for calculating the anatomical and functional parameters of the organs and systems based on somatometric parameters and allows to individualize and quantify the indicators of the norm. In order to build mathematical models to calculate the size of the lumbar spine intervertebral discs somatometry of almost healthy 80 girls and women aged 16-26 years and 74 juniors and men aged 17-28 years was performed. As well as magnetic resonance imaging of the lumbar spine was used to obtain the MR-images in the axial, sagittal and frontal planes in the T2-TSE mode and to perform MR-morphometry by using the DICOM image processing program. The correlation analysis and estimation of interrelations of somatometric parameters with partial linear sizes of intervertebral disks, the sum of the disks' sizes and relative somato-disk rate are carried out. Body weight was found to have strong correlations with relative somato-disc rate (mean correlation coefficients for L1-L5 intervertebral discs were 0.803 and 0.821*

in women and men, respectively) and weak and very weak correlations with partial disc sizes. When constructing the regression model, as an intermediate stage of the calculation, the somato-disk rate (the ratio of mass-growth coefficient to the sum of the sizes of the intervertebral disc) was used. The simulation of the three sizes' sum of intervertebral discs L1-L5 segments was ultimately based on weight and body length (coefficient of determination R2 is from 80.4% for the sum of the intervertebral discs L1-L2 in girls and women and boys and men, up to 89.7% for the sum of the size of the intervertebral disc L4-L5 in girls and women). Verification of the obtained mathematical models showed a discrepancy between the calculated and measured indicators of the sums of intervertebral disc sizes in the presence of disc degeneration. The used mathematical algorithm for calculating individualized indicators of linear dimensions of lumbar intervertebral discs on the base of somatometric parameters allowed to determine the absence of objective quantitative changes in unchanged intervertebral discs and avoid overdiagnosis.
Keywords: *modeling, intervertebral disc, anthropometry, MRI.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-04
UDC: 616.155.294-005.1-08-053:575.113

HERITABLE AMEGACARIOCYTIC THROMBOCYTOPENIA: DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

Dudnyk V. M., Furman V. G., Kutsak O. V., Izyumets O. I.
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pyrogov street, 56, Vinnytsya, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: *ovkytsak@gmail.com*

Received: November, 01, 2021; Accepted: December, 10, 2021

Annotation. *Features of the clinical course and differential diagnosis of hereditary thrombocytopenia, characterized by the development of pancytopenia in childhood, are described. It was found that the main manifestation of this pathology is hemorrhagic syndrome, accompanied by the presence of polymorphic, polychrome, asymmetric hemorrhagic rashes, frequent bleeding from the mucous membranes. The Mpl gene (1p34) was sequestered to confirm the diagnosis and establish the genomic mutation. Complex diagnosis of this disease requires a comprehensive and interdisciplinary approach involving a coordinated team of hematologists, geneticists, immunologists, neurosurgeons and ophthalmologists.*
Keywords: *children, thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome, gen Mpl (1p34).*

Introduction

Congenital amegakaryocyte thrombocytopenia (CAMT) is an isolated constitutional thrombocytopenia characterized by an isolated decrease in the number of platelets and megakaryocytes during the first years of life, which develops into bone marrow failure with pancytopenia later in childhood. Inherited by autosomal recessive type. Prevalence - unknown, less than 100 cases in the world have been reported in the literature. The reason is a mutation in the Mpl gene (1p34). There are: type I - early onset of severe pancytopenia, decreased bone marrow activity and very low platelet count. In this group there is a complete loss of functional c-Mpl. The average platelet count is usually 21 x 10^9 / l or less. Type II is a milder form with a temporary increase in platelet counts to near normal values during the first year of life and the onset of bone marrow failure at 3 to 6 years of age or later. In this group there are partially functional receptors of the c-Mpl gene. The average platelet count is usually from 35 x 10^9 / l to 132 x 10^9 / l, type III - there is an inefficient megakaryopoiesis without defects in the c-Mpl gene [1, 2, 3].

Aim - to study the features of hereditary amegakaryocyte thrombocytopenia type II in child.

Materials and methods

This study was conducted on a case of pediatric practice. Under our supervision was a 7-year-old girl who was admitted for examination to the oncohematology department of VRCCH. Complaints of polymorphic, polychrome, asymmetric hemorrhagic rashes, frequent nosebleeds.

History: lll from birth. In 2013, he was diagnosed with congenital thrombocytopenia. In this regard, an infusion of thromboconcentrate was performed. There were no significant hemorrhagic complications. Once a year the patient was hospitalized in the oncohematology department due to hemorrhagic syndrome, with a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. Upon admission to the hospital, a replacement transfusion was performed human lg G concentrate once a year. During life, the level of platelets between hospitalizations ranged from 5-120 thousand in μl, persistent normochromic anemia; periodic neutropenia (throughout life). Life history: frequent hemorrhagic manifestations due to the disease, pneumonia twice. Molecular genetic studies have shown a decrease in partially functional receptors of the c-Mpl gene. Clinical diagnosis: Hereditary amegacariocytic thrombocytopenia (CAMT-II).

At the age of 6, an allogeneic transplant was performed from a non-family donor in Israel. Currently +180 days after transplantation, minor manifestations of GVHD, receiving immunosuppressive therapy.

Results

Clinical case (description of a pediatric case from practice). A 3-day-old girl was transferred from the maternity hospital to the neonatal pathology department due to the appearance of hemorrhagic rashes on the skin of the extremities and torso. In the general analysis of blood: Hb 114 g / l Er 3,3x10^{12} / l, L-10x10^9 / l, Tr single in sample). In the myelogram from 16.09.2013 - hematopoiesis of the normoblastic type, blasts 1.6%; 4 megakaryocytes of I-II degree of maturity. Advised by a hematologist, geneticist, immunologist. Diagnosis: Congenital thrombocytopenia. Thromboconcentrate B (III) 50 ml was transfused in the neonatal pathology department. There were no significant hemorrhagic complications. Once a year the patient was hospitalized in the Department of Oncohematology of the children's clinical hospital in Vinnytsia due to hemorrhagic syndrome with a diagnosis of Idiopathic thrombocytopenic purpura. Replacement transfusion therapy with human lgG concentrate (Octagam 10%) was performed once a year. During life, the level of platelets between hospitalizations

ranged from 5-120 thousand in μl., persistent normochromic anemia; periodic neutropenia (throughout life). At the age of 6 years, she entered the oncohematology department of the Vinnytsia children's clinical hospital. Bone marrow puncture and trepan biopsy of the iliac bone were performed.

- General blood test from 17.09.2019: PLT - $75x10^9$ / l, Hb - 125 g / l, Er $3.68x10^{12}$/l, WBC $8.06x10^9$ / l, ret. - 1%.

- Platelet morphology from 19.09.19: macroforms - 5-6%, mesoforms - 68%, microforms - 26%.

Additional examination methods were performed: bone marrow puncture from three points from 09/19/2019 (anterior crest of the left iliac bone, anterior crest of the right iliac bone, posterior crest of the left iliac bone).

Pathohistological, immunohistochemical study of trepan biopsy of the iliac bone, description of histological preparations - bone marrow architecture is disturbed due to mosaic hypocellularity, cell brain is 10-14% of the surface of structural units of bone marrow. Erythroid islets are shallow with blurred edges. Granulocyte sprout is represented by separate clusters. At differentiation of a granulocytic sprout existence of transitional forms is noted. Progenitor cells are solitary. Megakaryocytes were not detected. Immunohistochemical study: Ab-Clone OBEnd / 10- (- / +), Ab-1 Clone JC / 70A - (+), Peroxidase Clone 2c7- (- / +) focal in the form of individual clusters. Pathoanatomical diagnosis: histological picture corresponds to severe hypoplasia of bone marrow tissue, which is characteristic of both congenital bone marrow failure and acquired aplastic anemia.

The child was also examined for a group of herpes viruses - no herpes infection was found.

Advised by related specialists: ENT: d-z: vasomotor rhinitis. Ophthalmologist: no pathology detected.

Also consulted by a geneticist (from 24.09.2019), the child has no dysmorphic changes and stigmas. In a child with thrombocytopenia, data on the syndromic diagnosis were not detected. Additional examination by a hematologist is recommended.

- Ro-graphy of the forearms (from 20.09.2019): no pathology was detected.

- Molecular cytogenetic study of oral epithelial cells for the presence of mutations in the MPL gene (September 27, 2019) - mutation detected (conclusion attached). Detection of thrombopoietin levels in the blood (09/27/2019). Material in the work.

According to the results of HLA-typing (from 09/26/2019): no fully compatible donor was found. The patient is partially compatible (haploidentical) with her parents.

Conclusions: on the basis of the clinical picture, medical history, cytomorphological examination of the bone marrow; histopathological and immunohistological studies of trepan biopsy of the iliac bone and molecular cytogenetic examination of saliva for the presence of mutations in the MPL gene can establish a preliminary diagnosis: Hereditary amegacariocytic thrombocytopenia (CAMT-II). Blood group: B (III) Rh positive.

Transfusion support during the stay in the ICT department was performed with the available drug - Thromboconcentrate - №3. After transfusion of thromboconcentrate to the child, we received positive hematological changes in blood parameters, namely General blood test from 01.10.2019: Ltitz-3,5x10^9 / l, Hb-10^8g / l, Tr-161 thousand / μl. We got a stable condition of the child.

Discussion

Thrombocytopenia is a condition in which the peripheral blood platelet count is less than 150 x 10^9 / L. At birth, 1-5% of newborns have thrombocytopenia [1, 2].

The etiology and pathogenesis of thrombocytopenia in children is determined by the nature of the disease: hereditary or acquired. In hereditary thrombocytopenia, there is increased platelet destruction (95%) due to antibodies, mechanical factors, or intravascular coagulation. Less often (5%), congenital thrombocytopenias are caused by a decrease in platelet production or have a mixed origin [1, 2, 6, 8].

The development of hemorrhagic syndrome in thrombocytopenia is mainly due to a violation of the angiotrophic function of platelets. The vascular endothelium in this situation becomes more permeable and fragile, which leads to the occurrence of spontaneous hemorrhages and bleeding from the microvasculature. The causes of thrombocytopenia in newborns are variable [3, 4, 8, 10].

These are primary thrombocytopenias, which are usually caused by immunopathological processes. Secondary (symptomatic) thrombocytopenia occurs against the background of various conditions, among which are more often viral or bacterial infections, severe hypoxic conditions, immunodeficiencies, intravascular coagulation syndrome and others thrombohemorrhagic syndromes [4, 5]

In addition, acquired thrombocytopenia in newborns is divided into immune and non-immune.

Accordingly, to existing concepts, thrombocytopenia (TP) is divided into 2 large groups depending on the origin (central and peripheral) [6].

Thrombocytopenias of central origin develops due to impaired platelet production in the bone marrow (a-hypomegakaryocytosis). There are exclusively amegakaryocytic thrombocytopenias that do not involve any pathology [7, 9].

Among them are congenital amegakaryocytosis and hypomegakaryocytosis in combination with malformations (TAR syndrome: thrombocytopenia + aplasia of the radius + deficiency of factors VII and X), chromosomal aberrations (trisomy of 13 and 18 chromosomes), thrombocytopenia with ineffective thrombocytopoiesis (thrombocytopoiesis) Bernard-Soulier and May-Hegglin syndromes, a combination of thrombocytopenia and thrombocytopathy - "gray platelet" syndrome, Wiskott-Aldrich and Murphy

syndromes [1, 6].

TP of peripheral origin is the result of:

1. increased destruction of platelets by antiplatelet antibodies (immune TP), abnormal distribution (sequestration), as well as after exchange or other blood transfusion;

2. excessive consumption (DIC syndrome, bleeding, massive thrombosis, mechanical ventilation, syndromes - Kasabach-Merritt, Wiskott-Aldrich, Bernard-Soulier, May-Hegglin, Gaucher and others):

a) Kasabach-Merritt syndrome - solitary hemangiomas with TP and general coagulation disorders in the form of hemorrhages of the microcirculatory type (hemorrhages into the skin, bleeding from mucous membranes, melena, hemorrhages into the brain). In this syndrome, there is a mechanical destruction of platelets due to their increased consumption in cavernous vascular formations (hemangiomas) with the development of thrombocytopenia.

b) Wiskott-Aldrich syndrome - there is a congenital defect of platelets (abnormal, small), which contributes to their increased destruction. Diagnostic value is a large number of small platelets in the blood, low IgM levels, elevated levels of IgA and IgE, normal or elevated IgG levels, impaired platelet aggregation, lymphopenia.

c) May-Hegglin syndrome (giant, unnatural platelets with Doehle bodies, abnormal platelet survival and impaired production).

e) Gaucher syndrome - an inherited disorder of accumulation (deficiency of lysosomal enzyme that breaks down ceramide glucose, leading to the formation of Gaucher cells). There are three types of Gaucher disease. The clinical picture of Gaucher disease is characterized by enlargement of parenchymal organs, especially the spleen. Splenomegaly is accompanied by hyposplenism with thrombocytopenia, anemia and leukopenia. The most severe complication of the first and third types are changes in the bones [2, 8].

Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) - thrombocytopenia in children due to amegakaryocytosis. The etiology of the disease is not precisely established, it is inherited in an autosomal recessive manner, with impaired embryogenesis at 7-9 weeks of gestation. Hemorrhagic syndrome usually manifests itself in the first days of a child's life and is characterized by microcirculatory bleeding. In the analysis of blood, severe thrombocytopenia, often anemia, and impaired platelet aggregation are determined. Bone marrow puncture reveals hypoplasia or aplasia of the megakaryocytic apparatus. The prognosis of the disease is unfavorable.

The most common cause of death is cerebral hemorrhage. CAMT is subdivided into:

1) type I is characterized by an early onset of the disease with severe pancytopenia, including thrombocytopenia, and decreased bone marrow activity;

2) type II proceeds more mildly and is characterized by a transient increase in the number of platelets almost to normal values during the first year of life, a decrease in megakaryocytes in the bone marrow appears at the age of 3 years and later [8, 10].

Conclusions and prospects for further development

1. Hereditary amegacariocytic thrombocytopenia is a genetic pathology caused by amegakaryocytosis, which is complicated by severe anemic, hemorrhagic and subarachnoid syndromes in children. Complex diagnosis of this disease requires a comprehensive and interdisciplinary approach involving a coordinated team of hematologists, geneticists, immunologists, neurosurgeons and ophthalmologists.

Prospects for further development in the study of the "mask" of the manifestation of hemorrhagic syndrome of neonatal age due to thrombocytopenia, which will be accompanied by the manifestation of the underlying oncohematological disease in children.

References

[1] Callaghan, M. U. (Ed.). (2018). *Доброякісні гематологічні розлади у дітей. [Bening Hematologic Disorders in Children].* ISBN: 97803235 83176

[2] Morrone, K. (2018). Тромбоцитопенія у новонароджених [Thrombocytopenia in the Newborn]. *NeoReviews,* 19(1), e34-e41. DOI:10.1542/NEO.19-1-E34

[3] Pyasetska, N. M. (2014). Тромбоцитопенія новонароджених - клінічна характеристика, лабораторна діагностика та лікування (клінічна лекція) [Neonatal thrombocytopenia - clinical characteristics, laboratory diagnosis and treatment (clinical lecture)]. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина - Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine,* 4(1), 83-93.

[4] Roberts, I. A., & Chakravorty, S. (2019). *Thrombocytopenia in the newborn.* In Platelets. Academic Press.

[5] Sequeira, A. I. R., Rocha, D., Dias, C. J., Carreira, L., & Cleto, E. (2020). Імунна неонатальна тромбоцитопенія - огляд. [Immune neonatal thrombocytopenia - review]. *Nascer e Crescer-Birth and Growth Medical Journal,* 29(1), 29-35. DOI: https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v29.i1.17587

[6] Strilchuk, L. (2017). Тромбоцитопенія: етіологія, клініка, діагностика. [Thrombocytopenia: etiology, clinic, diagnosis]. *Медична газета "Здоров'я України 21 сторіччя" - Medical newspaper "Health of Ukraine of the 21st century,* 17(414). https://health-ua.com › newspaper › med_gaz_zu›

[7] Tkachenko, V. I., Alekseichenko, O. I., & Horishniy, I. I. (2017). Синдром тромбоцитопенії в практиці сімейного лікаря [Thrombocytopenia syndrome in the practice of a family doctor]. *Сімейна медицина - Family Medicine,* 5(73), 78-82.

[8] Vydyborets, S. V. (2017). Тромбоцитопенія як диференційно-діагностична проблема клінічної практики [Thrombocytopenia as a differential diagnostic problem in clinical practice]. *Сімейна медицина - Family Medicine,* 2, 128-133.

[9] Winkelhorst, D., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2017). Фетальна та неонатальна алоімунна тромбоцитопенія: стратегії антенатального та постнатального лікування, засновані на доказах [Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies]. *Expert review of hematology,* 10(8), 729-737. doi:

10.1080/17474086.2017.1346471
[10] Yurdakok, M. (2017). Імунна тромбоцитопенія у новонароджених [Immune thrombocytopenia in the newborn]. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 6(1), e060119-e060119. https://doi.org/10.7363/060119

СПАДКОВА АМЕГАКАРІОЦИТАРНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЯ: КЛІНІЧНИЙ КЕЙС

Дудник В.М., Фурман В.Г., Куцак О.В., Ізюмець О.І.

Анотація. *Описані особливості клінічного перебігу та диференційної діагностики спадкової тромбоцитопенії, що характеризується розвитком тромбоцитопенії в ранньому дитячому віці. Було встановлено, що основним проявом даної патології є геморагічний синдром, що супроводжувався наявністю поліморфних, поліхромних, асиметричних геморагічних висипань, частими кровотечами зі слизових оболонок. Для підтвердження діагнозу та встановлення геномної мутації було проведено секвенування гена Mpl (1p34). Складна діагностика даного захворювання потребує комплексного та міждисциплінарного підходу з залученням координованої робочої команди зі складом гематолога, генетика, імунолога, нейрохірурга та офтальмолога.*

Ключові слова: *діти, тромбоцитопенія, геморагічний синдром, ген Mpl(1p34).*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-05
УДК: 616-006.61:616-71+611.08

ОЦІНКА ДИНАМІКИ ВІДНОВЛЕННЯ АКТУ КОВТАННЯ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ХВОРИХ З ОНКОПАТОЛОГІЄЮ ПОРОЖНИНИ РОТА

Кушта А. О.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *dr_anna9@ukr.net*

Статтю отримано 30 листопада 2021 р.; прийнято до друку 04 січня 2022 р.

Анотація. *У статті наведено результати аналізу даних ультразвукового дослідження акту ковтання у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота в В- та М-режимі в до- та післяопераційному періоді. У дослідження було включено 26 хворих віком 38-65 років, нормотрофіки, які перебували на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї "Подільського регіонального центру онкології" із злоякісними пухлинами язика (1-а група - 12 пацієнтів із раком бічної поверхні язика, 2-а - 8 хворих із раком кореня язика,) та дна порожнини рота та ротоглотки (3-я група - 6 хворих). Сканування виконували в сагітальній та фронтальній площинах з датчиком 7,5 мГц у двох режимах В та М у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA (Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). Проаналізовані дані по кількох показниках: підборідно-під'язикова відстань; повздовжнє дослідження надпід'язикової групи м'язів; поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів; дослідження в бічній проекції переднього черевця двочеревцевого м'язу; визначення амплітуди скорочення м'язів справа та зліва, що дає можливість порівняти їх синхронність і силу скорочення. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) за критерієм Ст'юдента при p<0,05. Отримані результати дослідження свідчать, що у пацієнтів з раком бічної поверхні язика на 10 добу відновився акт ковтання. А у пацієнтів з раком слизової дна порожнини рота та кореня язика - на 12-14 добу. Використання ультразвукового дослідження акту ковтання в динаміці інформативне і дає об'єктивні показники для переведення хворого з зондового харчування на самостійне.*

Ключові слова: *акт ковтання, рак порожнини рота, рак язика, ультразвукове дослідження.*

Вступ

Пухлини голови та шиї є значною групою злоякісних новоутворень, що характеризуються прогресуючим зростанням захворюваності. Згідно з опублікованими в 2015 р. зведеними даними групи Global Burden of Disease Cancer Collaboration у світі за 2013 р. було зареєстровано більше 600 тис. нових випадків захворювання на рак голови і шиї, у той час як смертність тільки при ураженні порожнини рота та глотки перевищила 300 тис. осіб [2].

Відповідно до Національного канцер-реєстру України (2019) пухлини голови та шиї займають до 20% всієї онкопатології. Серед них захворюваність на рак ротової порожнини становить 8,9 випадків на 100 тис. населення [1].

Наявність пухлини в порожнині рота призводить до ряду порушень функцій, серед них - дисфагія, яка становить 40-67% [3, 5].

Проблеми з ковтанням при раку можуть бути пов'язані, перш за все, з видом і розміром самої пухлини, яка порушує можливість прийому їжі. Порушення проштовхування харчової грудки розвивається внаслідок дисфункції уражених м'язів або ураження периферичних нервів. Анатомічні порушення насамперед пов'язані з наслідками хірургічного втручання, при якому у блок з видаленою пухлиною включаються функціонально важливі м'язи, а у ряді випадків і фрагменти щелеп [4, 7, 9].

Також існують ранні та пізні порушення нормального ковтання після проведення променевої та хіміотерапії з приводу злоякісних пухлин ротової порожнини, рото- та гортаноглотки, гортані [8].

Такі пацієнти в післяопераційному періоді знаходяться на зондовому харчуванні, що не завжди є повноцінним для відновлення організму. Чітких термінів для видалення зонду не має. Тому, об'єктивізація відновлення ковтання в післяопераційному періоді є актуальною, для переведення хворого із зондового харчування на самостійне.

Мета дослідження - порівняти показники ультразвукового дослідження акту ковтання в до- та післяопераційному періоді для встановлення термінів відновлення акту ковтання.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 26 хворих, віком 38-65 років, нормотрофіки, які перебували на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї "Подільського регіонального центру онкології" із злоякісними пухлинами язика, дна порожнини рота та ротоглотки. Серед них - 12 хворих з раком бічної поверхні язика, 6 - із раком слизової оболонки дна порожнини рота та 8 - із раком кореня язика. Діагноз було встановлено на основі клінічних даних і додаткових методів дослідження. Сканування виконували в сагітальній та фронтальній площинах з датчиком 7,5 мГц у двох режимах В та М у спокої та під час акту ковтання в кілька етапів на апараті TOSHIBA

(Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). В-режим - основний у всіх областях дослідження, де вертикально вибудовується один кадр зображення. В М-режим, де "М" означає рух (рух у часі), оцінюємо акт ковтання. Дослідження в цьому режимі дає оцінку діаметра об'єкту та величини переміщення в осьовому напрямку.

При ультразвуковому дослідженні візуалізують м'язи: підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий, щелепно-під'язиковий і двочеревцеві м'язи (В-режим). Визначали наступні параметри: підборідно-під'язикова відстань; повздовжнє дослідження надпід'язикової групи м'язів; поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів; дослідження в бічній проекції переднього черевця двочеревцевого м'язу; визначення амплітуди скорочення м'язів справа та зліва, що дає можливість порівняти їх синхронність і силу скорочення (заявка № а201911764 на винахід від 9.12.2019).

Пацієнти, які були включені в дослідження, поділили на 3 групи: 1-а - пацієнти із раком бічної поверхні язика, 2-а - хворі із раком кореня язика та 3 - рак слизової оболонки дна порожнини рота.

Отримані показники динаміки скорочення м'язів, які приймають участь у акті ковтання у хворих з онкопатологією порожнини рота в доопераційному періоді по усіх вимірах порівнювали з відповідними показниками на 10 добу в післяоперайному періоді.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) за критерієм Ст'юдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Результати. Обговорення

Залежно від клінічного прояву та локалізації злоякісного процесу пацієнти були розділені на три групи (табл. 1).

У положенні сидячи чи лежачи на спині проводили ультразвукове дослідження акту ковтання до оперативного втручання та після. Лінійний датчик В-режим розміщували в підпідборідній ділянці. Сканування виконували в сагітальній і фронтальній площинах з датчиком 7 мГц. На сагітальному зрізі середньої лінії головним орієнтиром є під'язикова кістка та нижня щелепа, які легко впізнати завдяки типовому акустичному затіненню. Гіпоехогенний щелепно-під'язиковий м'яз, що з'єднує ці дві кістки, добре диференційований. Фронтально до щелепно-під'язикових м'язів лежать підборідно-під'язиковий і підборідно-язиковий м'язи. Язик виявляється гіперехогенним та однорідним утворенням [6]. На фронтальному зрізі основними орієнтирами є двочеревцевий м'яз і підборідно-підязикові м'язи. Ці м'язи рухаються латерально та візуалізуються у вигляді двох косих тонких гіпоехогенних смуг. Фронтально до підборідно-підязикового м'язу лежить переднє черевце двочеревцевого м'язу. На більш дистальному фронтальному зрізі все ще добре видно підборідно-язиковий, підборідно-під'язиковий, щелепно-під'язиковий м'язи. Оцінюється їх симетричність і структура, вимірюють поперечні розміри в стані спокою та при акті ковтання.

Таблиця 1. Розподіл хворих на клінічні групи (n=26).

Стадія захворювання	Рак бічної поверхні язика, n	Рак кореня язика, n	Рак слизової оболонки дна порожнини рота, n
I стадія	5	3	3
II стадія	3	3	2
III стадія	4	2	1

У В-режимі вимірювали наступні показники: підборідно-під'язикову відстань, повздовжнє та поперечне дослідження надпід'язикової групи м'язів, переднє черевце двочеревцевого м'язу справа та зліва (табл. 2).

Проведене дослідження вказує на зменшення скорочення м'язів у всіх пацієнтів незалежно від локалізації процесу. Відмічено більше зниження показників на стороні оперативного втручання. Також відмічені зміни в залежності від клінічного захворювання та об'ємів резицованих м'язів.

У М-режимі досліджували в поздовжній проекції надпід'язикову групу м'язів, а також переднє черевце двочеревцевого м'язу справа та зліва (табл. 3).

При дослідженні в М-режимі було виявлено зниження амплітуди скорочення м'язів надпід'язокової групи в повздовжній проекції у пацієнтів з раком слизової оболонки дна порожнини рота і склало 0,8 мм. Різниця показників скорочень м'язів з локалізацією процесу на слизовій язика на 10 добу майже відповідала вихідним показникам до оперативного втручання. Це свідчить, що у пацієнтів у післяопераційному періоді на 10 добу з раком бічної поверхні язика відновився акт ковтання. І такі хворі можуть перейти із зондового харчування на самостійне. Тобто на 10 добу вже можна видалити у них назогастральний зонд. А у пацієнтів з раком слизової дна порожнини рота та кореня язика на 10 добу ще не наближаються до вихідних. Тому у них видалення назогастрального зонду проводилось на 12-14 добу в залежності від об'ємів резицованих м'язів.

Локалізація пухлини в середній і задній третині язика, як правило, потребує проведення операції, яка включає резекцію язика. Внаслідок цих операцій резицуються m. genioglossus, palatoglossus, hyoglossus, styloglossus і частково mylohyoideus, що призводить до повної неможливості прийому їжі через рот. Зондове харчування проводилось протягом 10 діб.

Серед особливостей розповсюдження ракової пухлини кореня язика слід відмітити її схильність до розповсюдження по піднебінним дужкам до піднебіння і за глотково-надгортанну згортку в гортаноглотку [3, 4].

При резекції кореня язика в блок тканин, які видаляють, як правило потрапляє нейром'язовий комплекс язика і бічної стінки глотки, похідний I-II зябрової дуги.

Таблиця 2. Показники скорочення м'язів у В-режимі у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота (M±m), (n=26) до операції та на 10 день.

Захворювання	Поперечна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу (мм)		Бічна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу (мм)		Поздовжня проекція надпід'язокової групи м'язів (мм)		Підборідно-під'язикова відстань (мм)	
	справа	зліва	справа	зліва	спокій	ковток	спокій	ковток
Рак бічної поверхні яз ика до- (n=12)	6,93±0,41	7,42±0,61	7,21±0,41	7,0±0,51	12,11±0,91	8,92±0,72	39,72±3,23	31,32±2,12
Рак бічної поверхні яз ика після- (n=12)	6,32±0,32	7,12±0,53	6,84±0,42	6,93±0,42	12,0±0,91	10,94±0,82	39,73±3,24	33,42±2,73
Рак кореня язика до- (n=8)	6,92±0,32	6,73±0,63	7,23±0,42	6,92±0,43	10,92±0,74	9,82±0,56	37,21±3,33	33,34±2,51
Рак кореня язика після- (n=8)	6,62±0,22	6,43±0,25	6,73±0,53	6,23±0,43	10,34±0,65	9,56±0,53	37,0±3,23	35,11±2,22
Рак слизової оболонки дна порожнини рота до- (n=6)	5,72±0,32	5,63±0,14	5,84±0,42	5,92±0,56	11,43±0,82	10,25±0,55	38,37±3,41	34,33±3,11
Рак слизової оболонки дна порожнини рота після- (n=6)	5,63±0,32	5,34±03,3	5,42±0,23	5,76±0,44	10,91±0,27	10,44±0,55	38,73±3,42	35,0±2,91

Таблиця 3. Показники скорочення м'язів в М-режимі у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота (M±m), (n=26) до операції та на 10 день.

Захворювання	Поздовжня проекція надпі д'язокової групи м'язів (мм)		Бічна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу справа (мм)		Бічна проекція переднього черевця двочеревцевого м'язу зліва (мм)	
	спокій	ковток	спокій	ковток	спокій	ковток
Рак бічної поверхні язика до- (n=12)	11,42±0,91	8,42±0,61	7,68±1,54	6,98±1,34	7,54±1,38	6,11±1,47
Рак бічної поверхні язика після- (n=12)	11,0±0,82	8,93±0,54	7,62±1,51	6,68±1,09	7,0±1,01	5,9±1,21
Рак кореня язика до- (n=8)	10,83±0,52	9,15±0,33	7,89±1,58	5,97±0,97	7,23±1,49	5,62±0,90
Рак кореня язика після- (n=8)	10,21±0,33	8,48±0,42	7,76±1,61	5,62±0,99	6,96±1,68	5,31±1,11
Рак слизової оболонки дна порожнини рота до- (n=6)	11,85±0,93	10,92±0,63	8,12±2,97	6,56±1,56	7,98±1,98	5,96±1,12
Рак слизової оболонки дна порожнини рота після- (n=6)	10,83±1,14	9,92±0,75	7,92±3,12	6,15±1,76	7,63±1,72	5,32±1,15

Відступивши від видимих меж пухлини не менше одного сантиметру, в комплекс тканин, що видаляються, крім пухлини і власних м'язів язика, зазвичай включена половина м'якого піднебіння, бічна стінка глотки з m. palatoglossus, m. palatopharyngeus і верхній констриктор глотки. Особливо важливі в плані подальшої компенсації акту ковтання м'язи шилодіафрагми, які підтримують язиково-надгортанний комплекс і глотку (m. styloglossus, m. stylohyoideus та m. stylopharyngeus). Крім того, резецується значна частина m. hyoglossus [7, 9].

Таким чином, скорочення м'язів язика, підйом його кореня до піднебіння для проштовхування харчової грудки може здійснюватись лише м'язами протилежної сторони. Відновлення акту ковтання відбулось на 12-14 добу, після чого зонд був видалений.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ультразвукове дослідження акту ковтання у пацієнтів до та після оперативного втручання актуальне і важливе, оскільки у пацієнтів з пухлинами порожнини рота та ротоглотки до видалення пухлини та без порушення цілісності м'язів, ковтання не порушено і дає змогу харчуватись через рот, а після проведення видалення пухлини разом з поруч розташованими м'язами ковтання стає неможливим (пацієнти знаходяться на зондовому харчуванні). Ультразвукове дослідження акту ковтання проводиться в динаміці, щойно показники відновлюються, пацієнту видаляють зонд.

2. У пацієнтів з раком бічної поверхні язика показники ультразвукового дослідження акту ковтання в післяопераційному періоді відновлюються до вихідних на 10 добу.

3. У пацієнтів з раком кореня язика та слизової дна порожнини рота показники ультразвукового дослідження акту ковтання в післяопераційному періоді відновлюються до вихідних на 12-14 добу.

У подальшому планується проаналізувати віддалені результати ультразвукового дослідження акту ковтання у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота.

Список посилань - References

[1] Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. (2019). [Бюлетень Національного онкологічного реєстру України, 20]. Київ - Kyiv. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_20/PDF_E/16-17%20prot.pdf

[2] Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., … & Cooke, G. S. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology,* 1(4), 505-527. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735

[3] Kagan, R., & Miles, J., (1989). *Head and Neck Oncology: Clinical Management Hardcover.* USA: Pergamon Press.

[4] Kravets, O. V., Protsik, V. S., & Khlinin, O. V. (2017). Пластичне усунення дефектів дна порожнини рота шкірно-м'язовим клаптем підшкірного м'яза шиї [Plastic removal of defects of the oral cavity bottom by the skin-muscle flap of the subcutaneous muscle]. *Клінічна онкологія - Clinical Oncology,* 3(27), 32-34.

[5] Khenderson, G. M. (2019). *Патофізіологія органів травлення [Pathophysiology of the Digestive System].* (3rd ed.). БІНОМ - Binom.

[6] Mitkov, V. V. (2019). *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике [A Practical Guide to Ultrasound Diagnostics. General Ultrasound Diagnostics]* (3rd ed.). ВІДАР - VIDAR.

[7] Paches, A. I. (2013). Пухлини голови та шиї [Head and neck tumors]. *Практична медицина - Practical medicine.*

[8] Trifiletti, D. M., Smith, A., Mitra, N., Grover, S., Lukens, J. N., Cohen, R. B., … & Swisher-McClure, S. (2017). Beyond Positive Margins and Extracapsular Extension: Evaluating the Utilization and Clinical Impact of Postoperative Chemoradiotherapy in Resected Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Journal of Clinical Oncology,* 35(14), 1550-1560. https://doi.org/10.1200/jco.2016.68.2336

[9] Shuvalov, S. M. (2019). *Избранные работы по челюстно-лицевой хирургии [Selected works on maxillofacial surgery]* ПрАО Виноблтипография - PrAO Vinobltypography.

EVALUATION OF THE DYNAMICS OF RECONSTRUCTION OF THE ACT OF SWALLOWING IN THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH ONCOPATHOLOGY OF THE ORAL CAVITY

Kushta A. A.

Annotation. *The article presents the results of the analysis of the data of ultrasound examination of the act of swallowing in patients with oncopathology of the oral cavity in the B- and M-mode in the pre- and postoperative period. The study included 26 patients aged 38-65 years, normotrophic patients who were treated in the Department of Head and Neck Tumors "Podolsk Regional Oncology Center" with malignant tumors of the tongue (group 1 - 12 patients with cancer of the lateral surface of the tongue, group 2 - 8 patients with cancer of the root of the tongue,) and the bottom of the mouth and oropharynx (3rd group - 6 patients). Scanning was performed in the sagittal and frontal planes with a 7.5 MHz sensor in two modes B and M at rest and during the act of swallowing in several stages on a TOSHIBA device (Model USDI-A500A/EL; Serial № ELA14Z2082). Data on several indicators were analyzed: chin-sublingual distance; longitudinal examination of the sublingual muscle group; transverse examination of the supralingual muscle group; examination in the lateral projection of the anterior abdomen of the biceps; determination of the amplitude of muscle contraction on the right and left, which makes it possible to compare their synchronicity and force of contraction. Statistical processing of the obtained data was performed using Excel software from Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (owned by CNIT National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, licensed № AXXR910A374605FA) according to the Student's test at p<0,05. The results of the study indicate that in patients with cancer of the lateral surface of the tongue on the 10th day resumed the act of swallowing. And in patients with cancer of the mucous membrane of the oral cavity and the root of the tongue for 12-14 days. The use of ultrasound examination of the act of swallowing in the dynamics is informative and provides objective indicators for the transfer of the patient from tube feeding to self.*

Keywords: *swallowing act, oral cancer, tongue cancer, ultrasound examination.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-06
UDC: 616.314-07

VERTICAL ROOT FRACTURE DIAGNOSIS IN ENDODONTICALLY TREATED TEETH

Gadzhula N. G., Fedyk T. V., Goray M. A., Yasko V. V.
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pyrogov street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: *gadzhula@vnmu.edu.ua*

Received: December, 20, 2021; Accepted: January, 24, 2022

Annotation. *Timely diagnosis of vertical root fractures is a big challenge to dentists, because there are no specific clinical signs, symptoms and X-ray features. The aim of the research is to study clinical cases of vertical root fractures in endodontically treated teeth and to carry out analysis the methods of their diagnosis, clinical features and radiological characteristics. In patients aged 40-65 years, 34 clinical cases of vertical root fracture are considered. The main and additional methods of patients' examination are analyzed. The statistical calculation of the obtained results is performed by the method of variation statistics with the determination of the Student's t-test using computer programs Microsoft® Excel 2017 and "Statistica 6.1". Clinical symptoms and abnormal findings during examination were recorded but not subjected to statistical analysis. Clinical examination revealed periodontal swelling or abscess in 6 patients, isolated narrow and deep periodontal pocket in 24 patients, low localized fistula in 9 patients. Radiological results: only in 6 clinical cases a vertical fracture line was observed on intraoral X-ray images; in 30 cases the destruction of bone tissue in the periapical area, mainly in the halo-type radiolucency was determined; in 4 cases no pathological changes in periapical bone tissue were revealed. Vertical root fracture was confirmed by muco-periosteal flap detachment in all cases. It has been established that a number of signs, namely: isolated deep narrow periodontal pocket; coronally located fistula; characteristic bone destruction (J-shaped or "halo" radiolucency) on the radiograph indicate the likelihood of vertical root fracture. Signs of fenestration of the bone adjacent to the fractured root and visualization of the fracture line after mucoperiosteal flap surgery are pathognomonic.*
Keywords: *vertical root fracture, endodontically treated teeth, diagnostics, clinical features, radiographic signs.*

Introduction

A vertical root fracture is a longitudinal fracture of the tooth root, which usually starts from the inner wall of the root canal and continues to the outer surface of the root [2]. At the same time, one or both root surfaces can be involved in the process. There is an incomplete or complete linear defect, which is directed along the root axis towards the apex and a fracture along the longitudinal tooth axis, oriented from the root canal to the periodontium [9]. According to the American Association of Endodontics, vertical root fracture defined as a longitudinally oriented fracture of the root that originates from the apex and propagates to the coronal part, it occurs from 11 to 20% of cases of endodontically treated teeth [5].

Among the etiological factors are: tooth trauma; traumatic occlusion in pathologic bite (open or cross-bite); the presence of bulky fillings with amalgam or composite, thinning of dentin in endodontic treatment or root canal preparation for post placement, which significantly reduces the strength of the root; excessive pressure applied to the endocanal construction (post, inlay) when their fixing in the root canal, etc. [3, 5, 7, 8].

Vertical root fracture of the endodontically treated tooth is one of the most adverse complications of endodontic treatment [6]. Timely diagnosis of such fractures is extremely difficult, additional methods of examination (X-ray, computed tomography) are not always effective, so the prognosis for the treatment of such teeth may be unfavorable. Due to the similarity of clinical manifestations of vertical root fractures of the tooth with other diseases (apical periodontitis, periodontal disease, etc.), the dentist often chooses the wrong treatment tactics, which leads to bone loss, time, and, consequently, to worsening further prosthetics after tooth extraction [1].

The aim of the study was to consider the clinical cases of vertical root fractures in endodontically treated teeth and to analyze methods of their diagnosis, clinical features and radiological characteristics.

Materials and methods

In patients aged 40-65 years, 34 clinical cases of vertical root fracture of the teeth were considered, including 4 incisors, 11 premolars and 19 molars, which resulted in tooth extraction (29 teeth), root amputation in the maxillary molars (3) and hemisection in the mandibular molars (2). On average, 42 months passed after endodontic treatment. During this study the following examination methods were evaluated: patient complaints, examination results, palpation, percussion with a test of biting a rubber cylinder or tooth slooth, the presence of periodontal pocket and its segmental probing, the presence and features of fistula, radiological changes, signs of bone fenestration.

In 5 cases, mucoperiosteal flap detachment was performed with subsequent staining of the root surface with methylene blue and assessment of the alveolar bone and tooth roots using a stereoscopic microscope "MBS-2" at 20-fold magnification. When making the diagnosis, special attention was paid to the 3 most characteristic features: isolated (narrow) periodontal pocket; coronally located fistula; specific destruction of bone tissue (halo-type radiolucency) on X-ray image.

Statistical analysis of the study results was carried out using computer programs "Statistica 6.1" (number BXXR901E246022FA) and Microsoft® Excel 2017 for Mac (corporate license, product ID: 02984-001-000001). Statistical data was performed using the method of the Student parametric criterion according to the principle of variation statistics. Values of $p<0.05$ were considered statistically significant. Clinical symptoms and abnormal findings during examination were recorded but not subjected to statistical analysis.

The studies were carried out in compliance with the main provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical researches with human participation", approved by the Helsinki Declaration, ICH GCP, EEC Directive № 609, orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009 y., № 944 dated 14.12.2009 y., № 616 dated 03.08.2012 y. The research protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

Results. Discussion

Patients with vertical root fracture of the teeth complained of discomfort and pain when chewing, sometimes on constant dull pain, swelling, presence of fistula, and slight tooth mobility. The details of the complaints were as follows: 19 patients (55.9±8.52%) had tooth discomfort; 15 patients (44.1±8.52%) complained of swollen gums in the treated tooth, the appearance of fistula and an unpleasant taste in the oral cavity. Among them 2 patients (5.9±4.04%) had insignificant tooth mobility, 5 patients (14.7±6.07%) noted unpleasant sensations or insignificant pain when chewing, which occurred only when the jaws were unclenched.

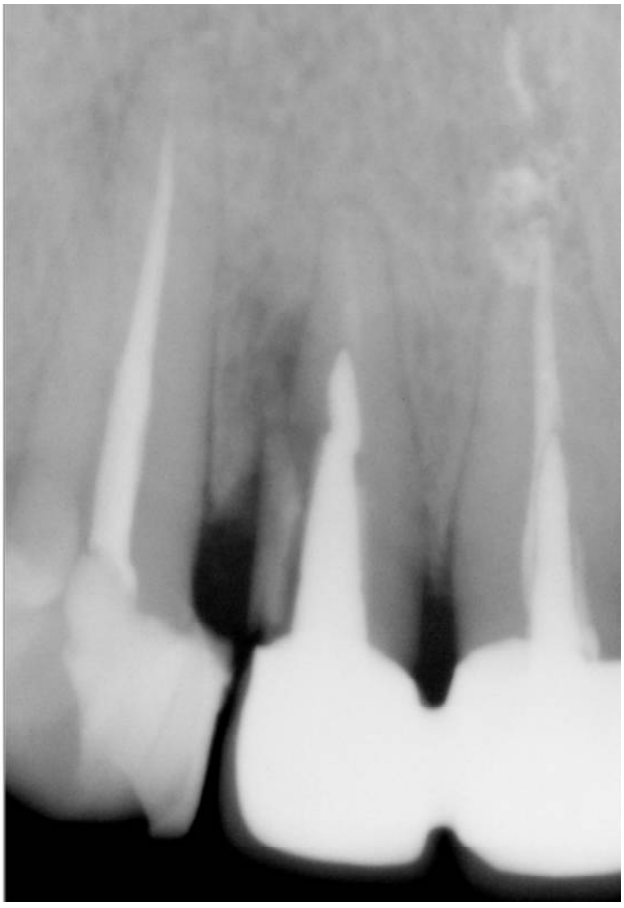


Fig. 1. Oblique root fracture of 1.2 tooth with displacement.



Fig. 2. J-shaped or halo-type of bone destruction in periapical zone and along the lateral root surface of 1.5 fractured tooth (oblique fracture).

During examination localized swelling or gingival abscess were revealed in 6 patients (17.6±6.53%). Low-localized fistula was diagnosed in 9 patients (26.5±7.57%): in 3 clinical cases it was on the palatal side, in 5 cases was on the vestibular side, in 1 case there were two fistulas (palatal and vestibular). Fistula in vertical root fractures, in contrast to apical periodontitis was located closer to the gingival margin (coronally).

In 24 patients (70.6±7.81%) the periodontal defect by type of the periodontal pocket near the tooth with vertical root fracture were revealed, which in 17 clinical cases was located on vestibular surface, in 5 cases - on the lingual surface, in 2 cases - on the vestibular and lingual surfaces, according to the location of the fracture line. Periodontal defect in all

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

clinical cases was narrow (1-2 mm) and deep (5 mm and more). When probing the gingival sulcus slightly distally or mesially the pathology was not determined, which distinguished periodontal defect in vertical root fracture from periodontal pocket in periodontal disease. Tooth percussion in 7 patients (20.6±6.94%) was slightly painful. After the test with a bite of a rubber cylinder or tooth slooth stick, pain occurs when the jaws are clenched that distinguishes the vertical root fracture from apical periodontitis.

Radiological results. Only in 6 clinical cases (17.6±6.53%) on the intraoral radiograph a vertical fracture line was revealed (Fig. 1). In 4 cases (12.5±5.67%) no pathological changes of bone tissue in the tooth area with a vertical root fracture were observed, but in two of them the radiograph diagnosed a shadow oriented parallel to the filling material and atypical exit of the sealer to the lateral root surface. Such changes, according to most authors [5, 7, 8, 10] occur in vertical root fracture, which appeared directly during root canal obturation.

Bone resorption were revealed in 30 clinical cases (88.2±5.53%): most often in 24 clinical cases (80.0±6.16%) a J-shaped area of destruction (halo-type) was observed in the periapical bone and along lateral root surface of fractured tooth (Fig. 2), in 4 clinical cases (13.3±6.2%) the bone resorption was observed in the area of bi- and trifurcation of molar roots; in 2 cases (6.7±4.56%) the periapical lesions were found in the shape of "hanging drop" around the apex. It is known that if a long time passes from the moment of the vertical root fracture, the area of destruction resembles the shape of a "pear / hanging drop" (Fig. 3). Involvement in the pathological process of the coronal part of the root leads to the bone loss similar to periodontal disease with its typical radiological signs (Fig. 4).



Fig. 3. Vertical root fracture of 1.2 tooth with the existing destruction of a "pear / hanging drop" shape.

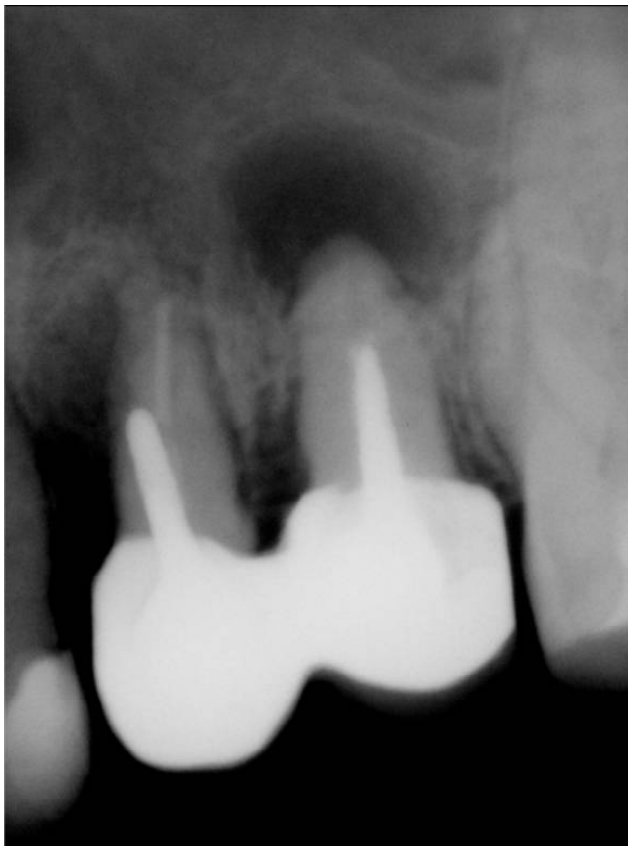


Fig. 4. Bone loss in root fracture of 1.4 tooth is similar to periodontal disease.

Five patients (14.7 ± 6.07%) underwent mucosal flap surgery with subsequent assessment of alveolar bone and tooth roots using a microscope. In all 5 cases, the fracture was confirmed after staining the root surface with methylene blue.

Thus, when making a diagnosis and planning a restoration, the above-mentioned clinical and radiological features should be taken into account and alertness should be exercised. After all, when the vertical root fracture propagates to the outer surface of the tooth root, there is a communication with the periodontal ligament, which leads to appearance of an inflammation. Microorganisms obtain access to the fracture area, and soft tissues can grow into the fracture space, which increases the separation of root segments [4]. In the adjacent periodontium, an inflammatory process occurs, which leads to the destruction of the periodontal ligament and granulation tissue formation and, consequently, the loss of alveolar bone due to its resorption

with typical clinical signs [1]. The bone defect usually propagates rapidly apically [10].

Conclusions and prospects for further development

1. Early diagnosis of vertical root fracture can often be challenging. In most cases, patients complain of discomfort, pain and abscess, ie when there is already significant resorption of bone tissue. There are no characteristic pathognomonic non-invasive subjective, clinical and radiological features that would clearly identify vertical root fractures, especially before the appearance of alveolar bone loss. A number of signs, namely: localized edema, coronally located fistula, deep periodontal defects and radiographic halo radiolucencies indicate the likelihood of this complication. Flap surgery is the most informative and reliable method of diagnosis. Signs of fenestration of the bone adjacent to the fractured root, filled with granulation tissue and visualization of the fracture line are pathognomonic signs for vertical root fracture.

References

[1] Gadzhula, N. G. (2017). Clinical effectiveness of treatment the patients with chronic apical periodontitis. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 2(2), 30-33. https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2016.2.7037

[2] Goldberger, T., Rosen, E., Blau-Venezia, N., Tamse, A., & Littner, D. (2021). Pathognomonic Combination of Clinical Signs for Diagnosis of Vertical Root Fracture: Systematic Review of the Literature. *Applied Sciences,* 11(22), 1-7. https://doi.org/10.3390/app112210893

[3] Goray, M. A., Gadzhula, N. G., Muntian, O. V., Cherepakha, O. L., & Kurdysh, L. F. (2020). Comparative quality assessment of root canal preparation with different systems of endodontic instruments. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(6), 1145-1148. https://doi.org/10.36740/WLek202006112

[4] Horlenko, I. M., Gadzhula, N. G., Cherepakha, O. L., Kurdysh, L. F., & Pylypiuk, O. Y. (2020). Clinical and microbiological assessment of root canal decontamination in chronic apical periodontitis using the ultrasound. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(6), 1119-1123. https://doi.org/10.36740/WLek202006107

[5] Khasnis, S. A., Kidiyoor, K. H., Patil, A. B., & Kenganal, S. B. (2014). Vertical root fractures and their management. *Journal of conservative dentistry: JCD,* 17(2), 103-110. https://doi.org/10.4103/0972-0707.128034

[6] Liao, W.-C., Chen, C.-H., Pan, Y.-H., Chang, M.-C., & Jeng, J.-H. (2021). Vertical Root Fracture in Non-Endodontically and Endodontically Treated Teeth: Current Understanding and Future Challenge. *Journal of Personalized Medicine,* 11(12), 1375. https://doi.org/10.3390/jpm11121375

[7] Ossareh, A., Rosentritt, M., & Kishen, A. (2018). Biomechanical studies on the effect of iatrogenic dentin removal on vertical root fractures. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 21(3), 290-296. https://doi.org/10.4103/JCD.JCD_126_18

[8] PradeepKumar, A. R., Shemesh, H., van Loveren, C., JothiLatha, S., Shireen, F., VijayaBharathi, R., & Kishen, A. (2019). Impact of apical extent of root canal filling on vertical root fracture: a case-control study. *International endodontic journal,* 52(9), 1283-1289. https://doi.org/10.1111/iej.13134

[9] Von Arx, T., Maldonado, P., & Bornstein, M. M. (2021). Occurrence of Vertical Root Fractures after Apical Surgery: A Retrospective Analysis. *Journal of endodontics,* 47(2), 239-246. https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.10.012

[10] Walton, R. E. (2017). Vertical root fracture: Factors related to identification. *Journal of the American Dental Association* 1939, 148(2), 100-105. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.11.014

ДІАГНОСТИКА ВЕРТИКАЛЬНОГО ПЕРЕЛОМУ КОРЕНЯ В ЕНДОДОНТИЧНО ЛІКОВАНИХ ЗУБАХ

Гаджула Н. Г., Федик Т. В., Горай М. А., Ясько В. В.

Анотація. *Своєчасна діагностика вертикального перелому кореня зуба надзвичайно складна, оскільки немає специфічних клінічних ознак, симптомів і рентгенологічних особливостей. Метою дослідження стало вивчення клінічних випадків вертикального перелому кореня зуба в ендодонтично лікованих зубах та проведення аналізу методів їх діагностики, клінічних особливостей і рентгенологічних змін. У пацієнтів 40-65 років розглянуто 34 випадки вертикального перелому кореня зубів, проаналізовано основні та додаткові методи обстеження. Статистичне обчислення отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з визначенням критерію достовірності Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм Microsoft® Excel 2017 і "Statistica 6.1". Клінічні симптоми та відхилення від норми під час динамічного спостереження були зафіксовані, але не піддавалися статистичному аналізу. В результаті дослідження виявлено локальний набряк та абсцедування ясен у 6 пацієнтів, ізольовану вузьку та глибоку пародонтальну кишеню в 24 пацієнтів, діагностовано низько локалізовану норицю у 9 пацієнтів. Рентгенологічні результати: тільки в 6 клінічних випадках на прицільній внутрішньоротовій рентгенограмі виявлено вертикальну лінію перелому; в 30 випадках мала місце деструкція кісткової тканини в періапікальній ділянці переважно у вигляді ореолу, в 4 випадках жодних патологічних змін кісткової тканини в ділянці зуба з вертикальним переломом кореня не спостерігали. Після відшарування слизово-окісного клаптя підтверджено вертикальний перелом кореня зуба. Встановлено, що ряд ознак, а саме: ізольована (вузька) пародонтальна кишеня; коронково розташований норицевий хід; характерна деструкція кісткової тканини (у вигляді ореолу) на рентгенограмі вказують на ймовірність вертикального перелому кореня зуба. Ознаки фенестрації кістки, прилеглої до кореня з переломом та візуалізація лінії перелому при відшаруванні слизово-окісного клаптя є патогномонічними.*

Ключові слова: *вертикальний перелом кореня, ендодонтично ліковані зуби, діагностика, клінічні прояви, рентгенологічні зміни*.

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-07
УДК: 616.37-089.86+616-06

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ПАНКРЕАТИЧНИХ ФІСТУЛ ПІСЛЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ

Кутовий О. Б., Денисова К. О.
ДЗ "Дніпропетровський державний медичний університет МОЗ України" (вул. В. Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:
e-mail: *doctorksenia@ukr.net*

Статтю отримано 14 грудня 2021 р.; прийнято до друку 17 січня 2022 р.

Анотація. *Незважаючи на постійне покращення хірургічних технік виконання панкреатодуоденальної резекції (ПДР) та ведення хворих, кількість післяопераційних ускладнень залишається високою, сягаючи від 30 до 60% залежно від центру. Серед них найголовнішу роль грають післяопераційні панкреатичні фістули (ППФ). Метою дослідження було встановити фактори ризику, що вплинули на розвиток панкреатичних фістул у пацієнтів, яким була виконана ПДР. Було виконано ретроспективне дослідження 108 історій хвороб пацієнтів, яким були виконані ПДР за період з 2008 по 2021 роки в клініці хірургії №2 на базі Дніпровської обласної лікарні ім. І.І. Мечникова. Проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ) у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial, version 17,4. ППФ були виявлені у 19 з 108 хворих (17,6%): тип А спостерігався у 7 (6,5%) випадках, тип В - у 9 хворих (8,3%), тип С у 3 (2,8 %). Кореляційний аналіз виділив показники, які достовірно асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ППФ: індекс маси тіла пацієнтів (r_s =0,2; p≤0,05); наявність супутніх захворювань (r_s = 0,2; p≤0,05); об'єм та ступінь тяжкості крововтрати під час операції (r_s =0,19; p≤0,05 та rs =0,21; p≤0,05); щільність паренхіми підшлункової залози в ділянці формування анастомозу (визначена пальпаторно хірургом під час операції) (r_s =0,24; p≤0,05); кількість судин, що кровоточать на поперековому зрізі ПЗ (r_s = -0,33; p≤0,05); діаметр вірсунгової протоки (r_s= -0,49; p≤0,05). За допомогою ROC-аналізу встановлені точки відсічення показників: діаметр вірсунгової протоки ≤2,5 мм, кількість судин на поперековому зрізі ПЗ ≤1, ІМТ>26,3 кг/м² та крововтрата під час операції ≤700 мл. Обчислені чутливість, специфічність та діагностична ефективність показників, при чому найкращі результати були у діаметра вірсунгової протоки (площа під ROC-кривою AUC =0,868, 95 % CI (0,789 - 0,925), чутливість - 100%, специфічність - 74,2%, p<0,001). Оцінена значущість впливу факторів на результат за показниками відношення шансів. Таким чином, достовірно значущими факторами ризику розвитку панкреатичних фістул після панкреатодуоденальних резекцій були: діаметр вірсунгової протоки ≤ 2,5 мм, м'яка паренхіма підшлункової залози, кількість судин на поперековому зрізі підшлункової залози ≤1, ІМТ>26,3 кг/м² та крововтрата під час операції ≤700 мл.*
Ключові слова: *панкреатодуоденальна резекція, панкреатичні фістули, фактори ризику.*

Вступ

Панкреатодуоденальна резекція (ПДР) вважається однією з найскладніших операцій в абдомінальній хірургії [7, 8, 14, 15]. Незважаючи на постійне покращення хірургічних технік та ведення хворих, кількість післяопераційних ускладнень залишається високою, сягаючи від 30 до 60% в залежності від центру [10, 12, 18]. Серед них найголовнішу роль грають післяопераційні панкреатичні фістули (ППФ) [9, 18]. Відомо, що наявність панкреатичних фістул збільшує ризик інших післяопераційних ускладнень, таких як кровотечі, внутрішньочеревні абсцеси та гастростаз [9]. В тяжких випадках панкреатичні фістули можуть спричиняти некроз підшлункової залози (ПЗ), поліорган недостатність і, навіть, смерть пацієнтів [2, 9]. Однак, незважаючи на важливість цих ускладнень, тільки в 2005 році було розроблено загальноприйняте визначення ППФ та їх стадіювання [2, 4]. Щодо факторів ризику розвитку цих ускладнень, то вони все ще відрізняються у різних авторів [1, 3, 8, 9, 10, 16, 18]. Більшість з них як основні фактори ризику виділяють: вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), тип панкреатодигестивного анастомозу, щільність підшлункової залози, крововтрату під час операції, наявність механічної жовтяниці перед операцією та ін. [3, 8, 10, 16, 18].

Метою дослідження було встановити фактори ризику, що вплинули на розвиток панкреатичних фістул у пацієнтів, яким була виконана ПДР.

Матеріали та методи

Було виконано ретроспективне дослідження 108 історій хвороб пацієнтів, прооперованих в обсязі ПДР, за період з 2008 по 2021 роки в клініці хірургії №2 на базі Дніпровської обласної лікарні ім. І.І. Мечникова. Серед них було 57 (52,8 %) чоловіків та 51 (47,2 %) жінок у віці від 24 до 74 років. Середній вік пацієнтів склав - 56,2±9,7 років. ПДР в більшості випадків - 80 (74,1 %) виконували з приводу аденокарциноми голівки ПЗ. При наявності в 82 (75,9 %) тяжкої механічної жовтяниці першим етапом виконували крізьшкірне-крізьпечінкове дренування жовчних шляхів, а після зниження рівня білірубінемії до ≤50 мкмоль/л оперували планово. У 26 (24,1%) пацієнтів був сформований телескопічний панкреатоєюноанастомоз "кінець-в-кінець", у 28 (25,9%) - вірсунгоєюноанастомоз, у 34 (31,5%) - оригінальний панкреатоєюноанастомоз за методикою кафедри (патент України на корисну модель № 132705) та у 20 (18,5%) хворих - панкреатогастроанастомоз. Щільність

паренхіми ПЗ оцінювали пальпаторно інтраопераційно, при цьому виділяли "м'яку" та "щільну" паренхіму підшлункової залози [5]. Для опису панкреатичних фістул використовували класифікацію ISGPS на типи A (biochemical leak), B, C [2, 4]. Всі фактори, що згідно літературних даних [3, 8, 10, 16, 18] могли вплинути на розвиток панкреатичних фістул та були описані в історіях хвороби, були розділені на 4 групи: фактори, пов'язані з пацієнтами (стать, вік, ІМТ, наявність механічної жовтяниці, наявність супутніх захворювань, локалізація та гістологічна будова пухлини, передопераційний рівень білірубіну, загального білка, альбуміну), фактори пов'язані з операцією (тривалість операції, об'єм крововтрати, кількість перелитої еритроцитарної маси та плазми, тип сформованого ПДА); фактори, пов'язані з ПЗ (щільність ПЗ в ділянці формування ПДА - пальпаторна оцінка хірурга під час операції, кількість судин, що кровоточать на поперековому зрізі ПЗ, діаметр вірсунгової протоки); фактори, пов'язані з післяопераційним веденням хворих: (призначення антисекреторних препаратів - сандостатину, апротиніну; об'єм інфузійної терапії).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою методів описової та аналітичної біостатистики, реалізованих у програмному пакеті MedCalc Statistical Software trial, version 17,4. Проводили кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Статистично достовірним вважали рівень значущості $p<0,05$. Для оцінки здатності виділених показників (предикторів) щодо прогнозування ризику розвитку панкреатичних фістул виконано ROC-аналіз, за допомогою якого визначено порогові значення для їх рівнів (оптимальні точки відсікання), що забезпечують найкращі операційні характеристики моделі (площа під ROC-кривою - AUC, показники чутливості - Se, специфічності - Sp, діагностичної ефективності - De). ROC-аналіз вважався адекватним при статистично значущій відмінності величини AUC від величини 0,5. Оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалася за показниками відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (CI) [6, 11].

Результати

ППФ були виявлені у 19 з 108 хворих (17,6 %): тип A (biochemical leak) спостерігався у 7 (6,5%) випадках, тип B - у 9 хворих (8,3 %), тип C - у 3 (2,8%). 5-ти (4,6 %) хворим з фістулами типу B знадобилось дренування скупчень рідини, яке було виконано пункційно під ультразвуковим контролем. 3-є (2,8%) хворих з фістулами типу C потребували релапаротомії з додатковим дренуванням черевної порожнини. У 2-х (1,9%) пацієнтів розвинувся некроз культі ПЗ з явищами перитоніту, що спричинило поліорганну недостатність та, врешті, смерть пацієнтів. Для оцінки впливу зазначених факторів на розвиток ППФ був проведений кореляційний аналіз. Його результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Кореляційного аналізу факторів ризику розвитку панкреатичних фістул.

Фактори	Коефіцієнт Спірмена (r_s)	Рівень значущості (p)
Фактори, пов'язані з пацієнтами		
Стать	- 0,14	0,135
Вік	0,02	0,819
Наявність механічної жовтяниці	- 0,10	0,284
Наявність супутніх захворювань	0,20	0,035
Локалізація пухлини (голівка підшлункової залози, холедох, ВДС, ДПК)	0,01	0,904
Гістологічна будова утворення (злоякісне, доброякісне)	0,01	0,913
ІМТ, кг/м^2	0,20	0,046
Передопераційний рівень білірубіну, мкмоль/л	- 0,06	0,514
Передопераційний рівень загального білку, г/л	- 0,05	0,601
Передопераційний рівень альбуміну, г/л	0,06	0,766
Фактори, пов'язані з операцією		
Тривалість операції	0,08	0,424
Об'єм крововтрати, мл	0,19	0,049
Ступінь тяжкості крововтрати	0,21	0,035
Кількість перелитої еритроцитарної маси, м л	0,13	0,240
Кількість перелитої плазми, мл	0,10	0,315
Телескопічний анастомоз	- 0,03	0,737
Вірсунгоєюноанастомоз	0,12	0,236
Оригінальний анастомоз	- 0,05	0,597
Панкреатогастроанастомоз	- 0,03	0,739
Панкреатоєюноанастомоз	0,03	0,792
Фактори, пов'язані з підшлунковою залозою		
Щільність підшлункової залози пальпаторно	0,24	0,014
Кількість судин, що кровоточать на зрізі залози	- 0,33	0,0001
Діаметр вірсунгової протоки	- 0,48	0,0001
Фактори, пов'язані з післяопераційним веденням хворих		
Призначення сандостатину	- 0,05	0,604
Призначення апротиніну	- 0,05	0,643

Проведений кореляційний аналіз дозволив виділити 6 показників, наявність яких достовірно асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ППФ. До цих показників відносяться: індекс маси тіла пацієнтів (r_s =0,2; $p\leq0,05$); наявність супутніх захворювань (r_s =0,2; $p\leq0,05$), а саме серцево-судинних захворювань (r_s =0,20; $p\leq0,05$); об'єм та ступінь тяжкості крововтрати під час операції (r_s =0,19; $p\leq0,05$ та r_s =0,21; $p\leq0,05$); щільність паренхіми ПЗ в ділянці формування анастомозу (визначена пальпаторно) (r_s =0,24; $p\leq0,05$); кількість судин, що кровоточать на зрізі ПЗ (r_s = -0,33; $p\leq0,05$); діаметр вірсунгової протоки (r_s= -0,49; $p\leq0,05$).

Для оцінки здатності виділених показників щодо про-

Таблиця 2. Прогностична значущість виявлених факторів ризику розвитку фістул (результати ROC-аналізу).

Показник	Критерій (поріг відсікання)	Площа під ROC-кривою (AUC, 95% CI)	Рівень значущості AUC (p)	Se/Sp/De (%)
ІМТ, кг/м^2	≤26,3	0,647	0,0473	47,4/77,6/72,1
Наявність супутніх захворювань	Так	0,629	0,05	84,2/41,6/49,1
Об'єм крововтрати	≤700 мл	0,644	0,052	57,9/67,4/65,7
Щільність паренхіми підшлункової залози	Так	0,655	0,0351	73,7/57,3/60,2
Діаметр вірсунгової протоки	≤2,5	0,857	0,0001	94,7/74,2/77,8
Кількість судин на зрізі підшлункової залози	≤1	0,738	0,0001	78,9/60,7/63,9

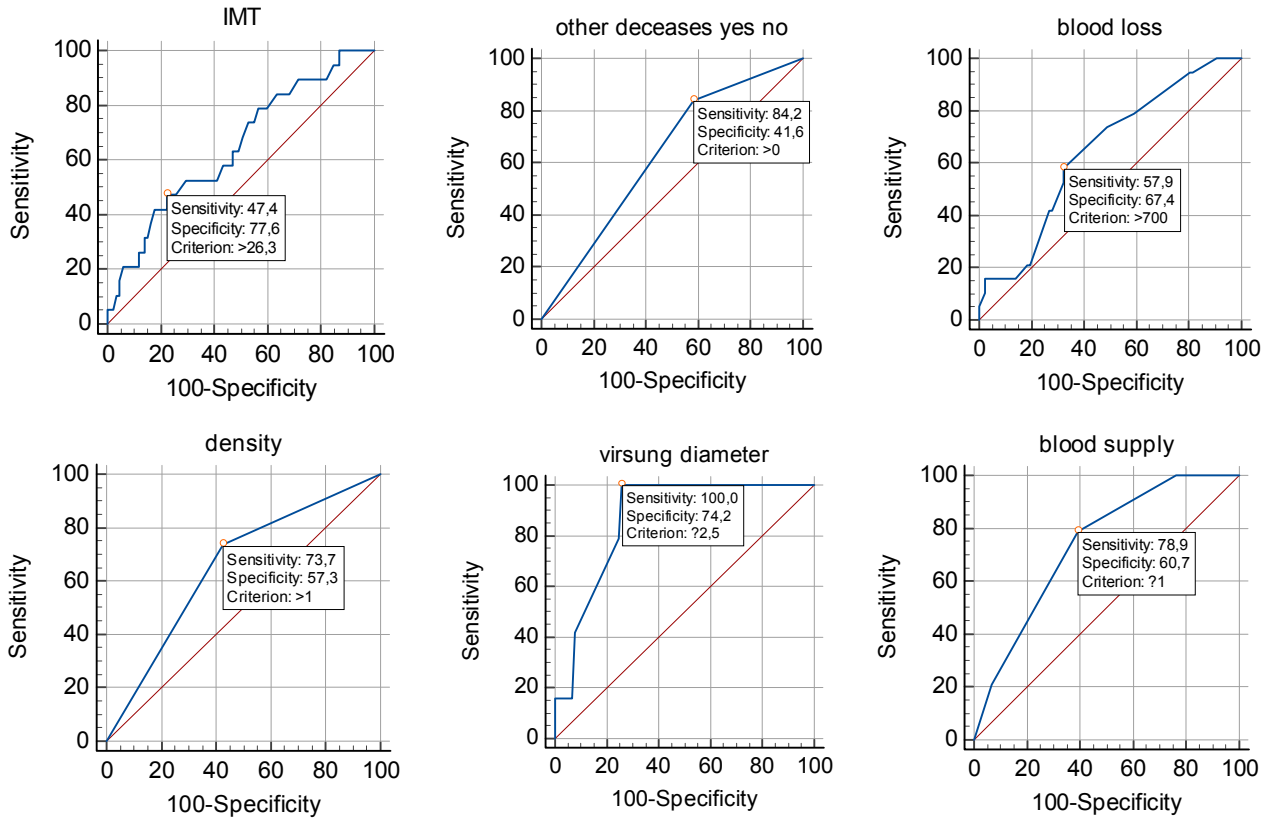


Рис. 1. ROC-криві основних факторів ризику розвитку панкреатичних фістул (Зліва направо: ІМТ, наявність супутніх захворювань, крововтрата, щільність паренхіми ПЗ, діаметр вірсунгової протоки, кількість судин на поперековому зрізі ПЗ).

гнозування ризику розвитку ППФ виконано ROC-аналіз. Його результати представлені в таблиці 2 і на рисунку 1.

За даними ROC-аналізу дуже відмінними є показники діаметру вірсунгової протоки (площа під ROC-кривою AUC = 0,868, 95 % CI (0,789 - 0,925), чутливість - 100%, специфічність - 74,2%, p<0,001) добрими є показники кількості судин на зрізі (площа під ROC-кривою AUC=0,738, 95 % CI (0,644 - 0,818), чутливість - 78,9%, специфічність - 60,7%, p<0,001). Решта показників мають середню інформативність, виходячи з площі під ROC-кривою AUC від 0,629 до 0,655.

Для всіх зазначених показників була обчислена вірогідність шансів. Так, при ІМТ>26,3 кг/м^2 панкреатичні фістули достовірно розвиваються в 3,1 разів частіше (OR=3,13; 95 % CI 1,11 - 8,80; p<0,05). Шанси розвитку панкреатичних фістул при наявності супутніх захворювань у 3,8 разів вище, ніж при їх відсутності (OR=3,79; 95% CI 1,03 - 13,97; p<0,05), зокрема при наявності серцево-судинних захворювань шанси на розвиток фістул зростають в 4,3 разів (OR=4,26; 95% CI 1,47 - 12,33; p<0,05). При крововтраті ≤700 мл шанси на розвиток панкреатичної фістули зростають в 2,9 разів (OR=2,85; 95% CI 1,03 - 7,87; p<0,05). ППФ достовірно частіше зустрічаються при м'якій паренхімі ПЗ, шанси на розвиток панкреатичної фістули зростають у 3,8 раз при м'якій ПЗ (OR=3,76; 95% CI 1,25 - 11,34; p<0,05). Для діаметра вірсунгової протоки ≤2,5 мм показник відношення шансів складає 57 (OR=57; 95% CI 7,21 - 450,81; p<0,05). При поганому кровообігу культі ПЗ кількість нориць достовірно зростає, тобто при кількості судин на зрізі ≤1,

шанси на розвиток панкреатичної фістули зростають в 5,8 раз (OR=13,78; 95% CI 1,0 - 237,38; p<0,05).

Обговорення

Останні дослідження виявили багато перед-, інтра- і післяопераційних факторів, що впливають на розвиток панкреатичних фістул [1, 3, 5, 8 10, 15 18]. Ряд досліджень виділив такі фактори ризику ППФ, як щільність підшлункової залози, визначена пальпаторно під час операції, та діаметр вірсунгової протоки [1, 3, 5, 8, 10]. У нашому спостереженні також був отриманий достовірний зв'язок між наявністю м'якої підшлункової залози (OR=2,85; p<0,05), діаметром вірсунгової протоки ≤2,5 мм (OR=57; p<0,05) та ППФ. Однак у дослідженні O. Akgul et al. (2019) була отримана точка відсікання діаметру вірсунгової протоки <5 мм, а у Y. Li et al. (2019) ≤3 мм [1, 10]. Цікавими є наведені в роботах Yu. S. Galchina та співав. (2020) та E. S. Drozdov та співав. (2020) можливості передопераційного визначення щільності підшлункової залози за допомогою комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та еластографії [3, 5]. ІМТ як фактор ризику розвитку ППФ зазначений в роботах E. S. Drozdov та співав. (2020) і van L. B. Rijssen et al. (2018), при цьому в першому дослідженні повідомляється про підвищення ризику виникнення ППФ при ІМТ>25 кг/м^2, а в другому - при ІМТ>30 кг/м2 [3, 15]. У нашому ж дослідженні ризик ППФ збільшувався при ІМТ>26.3 кг/м^2 (OR=3.13; p<0,05). При побудові своєї системи бальної оцінки ризику ППФ Y.Li виділяв декілька рівнів тяжкості крововтрати: 0 балів - до 500 мл, 1 бал - 500-1000 мл, 3 бали - більше 1000 мл [10]. У нашому ж дослідженні підвищений ризик розвитку ППФ асоціювався з крововтратою під час операції більшою за 700 мл (OR=2,85; p<0,05). У нашій роботі спостерігалось збільшення ризику ППФ при наявності супутніх захворювань (OR=3,79; p<0,05) а саме серцево-судинних захворювань (OR=4,26; p<0,05), однак у C. Williamsson et al. (2020) спостерігався зв'язок виключно з наявністю цукрового діабету (OR=0,52; p=0,012) [18]. Кількість судин на поперековому зрізі підшлункової залози не аналізувалась жодним зі згаданих авторів. Такі фактори як передопераційний рівень загального білку альбуміну, гістологічний та клінічний діагноз, передопераційне дренування жовчних шляхів, тип сформованого панкреатодигестивного анастомозу, стать, вік нами аналізувались, однак не було виявлено достовірного зв'язку з кількістю ППФ на відміну від ряда авторів [1, 3, 10, 15, 16]. Наведені в дослідженнях фактори ризику ППФ - саркопенія, об'єм вісцерального жиру, рівень глюкози в крові, об'єм інфузії в післяопераційному періоді нами не досліджувались [1, 3, 8, 9].

Висновки та перспективи подальших розробок.

1. Достовірно значущими факторами ризику розвитку панкреатичних фістул після панкреатодуоденальних резекцій були: діаметр вірсунгової протоки ≤2,5 мм, м'яка паренхіма підшлункової залози, кількість судин на поперековому зрізі підшлункової залози ≤1, ІМТ>26,3 кг/м^2 та крововтрата під час операції ≤700 мл.

Перспективною з точки зору подальших розробок є побудова моделі, за якою була б можливість вирахувати ризик розвитку панкреатичних фістул ще в передопераційному періоді та запобігти їх розвитку шляхом усунення виявлених чинників.

Список посилань - References

[1] Akgul, O., Merath, K., Mehta, R., Hyer, J. M., Chakedis, J., Wiemann, B., ... & Pawlik, T. M. (2019). Postoperative Pancreatic Fistula Following Pancreaticoduodenectomy-Stratification of Patient Risk. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract,* 23(9), 1817-1824. https://doi.org/10.1007/s11605-018-4045-x

[2] Bassi, C., Marchegiani, G., Dervenis, C., Sarr, M., Abu Hilal, M., Adham, M., ... & Izbicki, J. (2017). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery,* 161(3), 584-591. https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.014

[3] Drozdov, E. S., Koshel, A. P., Rodionova, O. V., Dibina, T. V., & Klokov, S. S. (2020). Предикторы возникновения наружных панкреатических свищей после резекции поджелудочной железы [Predictors of external pancreatic fistulae after pancreatic resection]. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова - Surgery. Journal named after N.I. Pirogov,* 11, 107-114. https://doi.org/10.17116/hirurgia2020111107

[4] Dusch, N., Lietzmann, A., Barthels, F., Niedergethmann, M., Ruckert, F., & Wilhelm, T. J. (2017). International Study Group of Pancreatic Surgery Definitions for Postpancreatectomy Complications: Applicability at a High-Volume Center. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society,* 106(3), 216-223. https://doi.org/10.1177/1457496916680944

[5] Galchina, Yu. S., Karmazanovsky, G. G., Kalinin, D. V., Kondratyev, E. V., Gorin, D. S., Galkin, G. V., & Kriger, A. G. (2020). Критерии диагностики "мягкой" поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции [Diagnostic criteria for a "soft" pancreas and their influence on the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenal]. *Анналы хирургической гепатологии - Annals of Surgical Hepatology,* 25(2), 113-123. https://doi.org/10.16931/1995-5464.20202113-123

[6] Grigoryev, S. G., Lobzin, Yu. V., & Skripchenko, N. V. (2016). Роль и место логистической регрессии и roc-анализа в решении медицинских диагностических задач [The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task]. *Журнал Инфектологии - Journal Infectology*, 8(4), 36-45. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45

[7] Jiang, Y. L., Zhang, R. C., & Zhou, Y. C. (2019). Comparison of overall survival and perioperative outcomes of laparoscopic pancreaticoduodenectomy and open pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer,* 19(1), 781. https://doi.org/10.1186/s12885-019-6001-x

[8] Ke, Z., Cui, J., Hu, N., Yang, Z., Chen, H., Hu, J., … & Xiong, J. (2018). Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Medicine,* 97(35), e12151. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012151

[9] Kulemann, B., Fritz, M., Glatz, T., Marjanovic, G., Sick, O., Hopt, U. T., … & Makowiec, F. (2017). Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amounts of intra- and postoperative fluid therapy: A single center retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 16, 23-29. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.02.042

[10] Li, Y., Zhou, F., Zhu, D. M., Zhang, Z. X., Yang, J., Yao, J., ... & Zhou, J. (2019). Novel risk scoring system for prediction of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World journal of gastroenterology,* 25(21), 2650-2664. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i21.2650

[11] Riffenburgh, R. H., & Gillen, D. L. (2020). *Statistics in Medicine*. (4th ed.). Academic Press. ISBN 9780128153284. https://doi.org/10.1016/C2017-0-01654-3

[12] Rosado, I. D., Bhalla, S., Sanchez, L. A., Fields, R. C., Hawkins, W. G., & Strasberg, S. M. (2017). Pattern of Venous Collateral Development after Splenic Vein Occlusion in an Extended Whipple Procedure (Whipple at the Splenic Artery) and Long-Term Results. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract,* 21(3), 516-526. https://doi.org/10.1007/s11605-016-3325-6

[13] Schorn, S., Demir, I. E., Vogel, T., Schirren, R., Reim, D., Wilhelm, D., … & Ceyhan, G. O. (2019). Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy-a systematic review with meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery,* 404(2), 141-157. https://doi.org/10.1007/s00423-019-01762-5

[14] Usenko, O. Y., Nychytaylo, M. Y., Lytvyn, O. I., Zagriychuk, M. S., Liksunov, O. V., Romaniv, Y. V., & Riznyk, M. V. (2018). Whipple operation with resection of portal/upper mesenteric vein without vascular reconstruction for tumoral thrombosis of vessels of the portal vein system. *Klinicheskaia Khirurgiia,* 1, 9-11. https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.01.09

[15] van Rijssen, L. B., Zwart, M. J., van Dieren, S., de Rooij, T., Bonsing, B. A., Bosscha, K., … & Patijn, G. A. (2018). Variation in hospital mortality after pancreatoduodenectomy is related to failure to rescue rather than major complications: a nationwide audit. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 20(8), 759-767. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.02.640

[16] Vasilescu, A. M., Andriesi Rusu, D. F., Bradea, C., Vlad, N., Lupascu-Ursulescu, C., Cianga Spiridon, I. A., … & Lupascu, C. D. (2021). Protective or Risk Factors for Postoperative Pancreatic Fistulas in Malignant Pathology. *Life* (Basel, Switzerland), 11(11), 1216. https://doi.org/10.3390/life11111216

[17] Wang, W., Zhang, Z., Gu, C., Liu, Q., Liang, Z., He, W., … & Lai, J. (2018). The optimal choice for pancreatic anastomosis after pancreaticoduodenectomy: A network meta-analysis of randomized control trials. *International journal of surgery* (London, England), 57, 111-116. https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.005

[18] Williamsson, C., Stenvall, K., Wennerblom, J., Andersson, R., Andersson, B., & Tingstedt, B. (2020). Predictive Factors for Postoperative Pancreatic Fistula-A Swedish Nationwide Register-Based Study. *World journal of surgery,* 44(12), 4207-4213. https://doi.org/10.1007/s00268-020-05735-4

RISK FACTORS FOR POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULAS AFTER PANCREATICODUODENECTOMY

Kutovyi O. B., Denisova K. O.

Annotation. *Despite the constant improvement of surgical techniques of the pancreaticoduodenectomies (PD) performing and patient management after the procedure, the number of postoperative complications remains high, reaching from 30 to 60%, depending on the center. Among them, the most important role is played by the postoperative pancreatic fistulas (POPF). The goal of the study was to establish the risk factors that influenced on development of the pancreatic fistulas in patients after PD. The retrospective study of 108 case histories of patients who underwent PD in the period from 2008 to 2021 at the Surgery Clinic No. 2 at the Dnipro Regional Hospital named after I.I. Mechnikov was executed. Correlation analysis was performed with the calculation of Spearman's rank correlation coefficients (ρ) in the MedCalc Statistical Software trial software package, version 17.4. POPF were detected in 19 out of 108 patients (17.6%): type A was observed in 7 (6.5%) cases, type B in 9 patients (8.3%), type C in 3 (2.8%) cases. Spearman's rank-order correlation test identified indicators that were significantly associated with an increased risk of POPF developing: body mass index of patients (r_s =0.2; $p \leq 0.05$); presence of comorbidities (r_s =0.2; $p \leq 0.05$); volume and severity of blood loss during surgery (r_s =0.19; $p \leq 0.05$ and r_s =0.21; $p \leq 0.05$); pancreas parenchyma density on the site of the anastomosis formation (determined by palpation during the operation) (r_s =0.24; $p \leq 0.05$); the number of vessels bleeding on the transverse section of the pancreas (r_s = -0.33; $p \leq 0.05$); diameter of the Wirsung duct (r_s= -0.49; p0.05). With the help of ROC-analysis, the cut-off points of the indicators were established: diameter of the Wirsung duct ≤2.5 mm, number of vessels in the transverse section of the pancreas ≤1, BMI>26.3 kg/m^2, and blood loss during surgery ≤700 ml. Sensitivity, specificity and diagnostic efficiency of indicators were calculated, the best result had the Wirsung duct diameter (area under ROC-curve AUC=0,868, 95 % CI (0,789 - 0,925), sensitivity - 100%, specificity - 74,2%, p<0,001). The significance of the factors influence on the result was assessed according to the multivariate logistic regression analysis. Thus, the significantly important risk factors for development of pancreatic fistulas after PD were: diameter of the Wirsung duct ≤2.5 mm, soft pancreatic parenchyma, number of vessels on the transverse section of the pancreas ≤1, BMI>26.3 kg/m^2 and blood loss during operation ≤700 ml.*

Keywords: *pancreaticoduodenectomy, postoperative pancreatic fistulas, risk factors.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-08
УДК: 616.76:616.988

ВИПАДОК ХВОРОБИ БЕХЧЕТА В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ

Лисиця Ю. М., Пипа Л. В., Свістільнік Р. В.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *pipa_l_v@ukr.net*

Статтю отримано 28 грудня 2021 р.; прийнято до друку 31 січня 2022 р.

Анотація. *У статті представлений опис спостереження хворої з хворобою Бехчета - рідкісного системного захворювання. В описі простежуються етапи розвитку захворювання, труднощі його діагностики, поліморфність проявів. У публікації також представлені сучасні погляди на етіологію, механізми виникнення, діагностику та наслідки хвороби Бехчета.*
Ключові слова: *хвороба Бехчета, етіологія, діагностика, лікування.*

Вступ

Хвороба Бехчета (ХБ) - рідкісне захворювання, що відноситься до групи системних васкулітів з аутосомно-домінантним типом успадкування, в основі якого лежать гетерозиготні мутації в гені TNFAIP3. Хвороба характеризується поліорганними ураженнями. У процес залучаються суглоби, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), нервова система, очний аналізатор, великі судини, шкірні покриви, слизова оболонка порожнини рота та статевих органів. Лихоманка буває не завжди. Ураження різних органів і систем у хворих спостерігається у різних поєднаннях [5, 8, 14].

У світовій літературі описано декілька пацієнтів з даною хворобою. Етіологія та патогенез ХБ залишаються не до кінця вивченими. У патогенезі ХБ найбільше значення надається порушенню клітинного та гуморального імунітету, тому ряд авторів хворобу Бехчета вважають аутоімунним захворюванням (autoinflammatory syndrome familial Behcet-like), яке проявляється рецидивуючою лихоманкою й ерозивно-виразковими пошкодженнями слизових оболонок порожнини рота та статевих органів [12, 13, 14, 20, 23].

Дана гіпотеза підтверджується виявленням у хворих підвищеного вмісту імуноглобулінів усіх класів та імунних комплексів. Важливим механізмом у розвитку запалення й імунної відповіді при ХБ є послідовний каскад адгезії та міграції лейкоцитів. Результатом такої взаємодії клітин є системне ураження ендотелію, що веде до різних клінічних проявів захворювання. Гіперфункція нейтрофілів - одна з найбільш характерних рис ХБ. Насправді нейтрофіли у пацієнтів із ХБ здатні до самомобілізації. Відбувається це завдяки секретованому ними фактору некрозу пухлини α (ФНПα), який преміює нейтрофіли та збільшує тривалість їхнього життя, таким чином призводячи до "ненормальної" акумуляції активованих нейтрофілів у місці запалення. Нейтрофіли при ХБ також секретують прозапальні цитокіни - IL12 та IL18, які значно підвищують активність природних кілерів та антигенспецифічну Th1-відповідь [8, 10, 13, 14].

Дослідження останніх років виявили асоціацію антигенів гістосумісності із низкою захворювань. HLA-гени та кодовані ними антигени відіграють чільну роль у процесах клітинного розпізнавання захворювань, особливо імунного генезу. ХБ є тим захворюванням, у якому проявляється чіткий зв'язок з антигенами гістосумісності. Так, було доведено тісний зв'язок між носійством лейкоцитарного антигену HLA B51 та розвитком ХБ, у результаті чого антиген HLA B51 розглядають як маркер захворювання на хворобу Бехчета [1, 2, 5, 6, 18].

Глибоке вивчення механізмів розвитку аутозапальних синдромів дозволило в останні роки виділити серед них окрему групу - так звані релопатії (relopathy), в основі яких лежить неадекватна активація транскрипційного ядерного фактора NF-κB, що призводить до посиленого синтезу прозапальних цитокінів. Термін "релопатія" походить від назви домену гомології Rel, що є у всіх представників сімейства NF-κB, який забезпечує утворення білкових димерів, зв'язування NF-κB з ДНК та реалізацію прозапальних ефектів [4, 19].

Приклад релопатії з активацією NK-κB за класичним шляхом служить Бехчет-подібний сімейний автозапальний синдром (синонім синдром гаплонедостатності A20). Захворювання викликається гетерозиготною мутацією в гені TNFAIP3 (TNF-Alpha Induced Protein 3), локалізованому на довгому плечі хромосоми 6 (6q23.3). Ген TNFAIP3 складається з 7 екзонів, що кодує білок A20, який є молекулярним "гальмом" канонічного шляху активації NF-κB. За даними літератури, мутації у гені TNFAIP3 асоційовані не тільки з розвитком Бехчета-подібного сімейного автозапального синдрому, але й іншими захворюваннями. Зокрема, генетичні дослідження продемонстрували зв'язок однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) TNFAIP3 з рядом аутоімунних захворювань, таких як системний червоний вовчак [3, 15, 16, 19], ревматоїдний артрит [15], хвороба Крона [9, 17, 19] і навіть лімфомами [17, 20, 22]. Маніфестація клінічних симптомів Бехчет-подібного сімейного автозапального синдрому починається в ранньому віці і в більшості випадків нагадує хворобу Бехчета [7, 13, 20, 25].

Класифікація хвороби Бехчета розрізняє прості та комплексні афтози. Простий рецидивуючий афтоз про-

являється 3-6 епізодами на рік. Виразки при простому афтозі гояться повільно, помірно болючі й обмежуються ротовою порожниною. При комплексному афтозі виникає кілька або багато дуже болючих афтозних виразок, які повільно гояться. При комплексному рецидивуючому афтозі пацієнти можуть половину свого життя і навіть все життя страждати на постійні оральні та/або геніальні афтозні виразки, що супроводжуються сильним болем, а також мають негативний вплив на весь організм, наприклад, супроводжуються значною втратою маси тіла. Генітальні афтозні виразки зустрічаються в 50-95% випадків хвороби Бехчета і можуть з'являтися в області калитки, вульви, ануса, промежини і в паху. Виразки геніталій подібні до таких як на слизовій ротоглотки, але більш болючі, більш крупні та глибокі, заживають довго - 10-30 днів, залишаючи після себе рубці. На відміну від афтозного стоматиту, вони можуть виникати два-три рази протягом захворювання. У чоловіків одночасно з виразками геніталій може розвитись епідидиміт і, як наслідок, неплідність [5, 8, 14, 24].

Діагностика ХБ є складним завданням, оскільки симптоми захворювання розвиваються не одночасно. Так, афтозний стоматит, як один із головних проявів захворювання, може бути єдиним симптомом протягом ряду років. ХБ верифікується на підставі діагностичних критеріїв, розроблених міжнародною групою з вивчення ХБ у 1990 р. (критерії International Study group Behcet's disease/ISBD), згідно яких виділяють великі та малі ознаки. До великих ознак відносять: рецидивуючі афтозні виразки на слизовій оболонці порожнини рота, ураження шкіри (вузлова еритема, підшкірний тромбофлебіт та ін.); ураження очей (іридоцикліт, хоріоретиніт); виразки геніталій. Малими ознаками є: артрит без деформації та анкілозів; ураження ШКТ (виразки в ілеоцекальному відділі); епідидиміт; судинні порушення; ураження ЦНС (інсульт, асептичний менінгіт) [12, 14, 22].

Варіант захворювання є повним за наявності 4 великих критеріїв; неповним - за наявності 3 великих критеріїв, або 2 великих і 2 малих, або при типовому ураженні очей, а також за наявності одного великого та 2 малих критеріїв. Якщо у хворого є 2 великі критерії або один великий і 2 малі, діагноз ХБ є ймовірним. Значним діагностичним критерієм ХБ є позитивний тест патерги. Він відображає гіперреактивність нейтрофілів і свідчить про надмірну відповідь шкіри на травму. Проводиться на згинальній поверхні передпліччя шляхом введення стерильної голки.

На даний час виділяють шість фенотипів (варіантів) ХБ залежно від переважання певного клінічного синдрому: слизово-шкірний, суглобний, інтестинальний, судинний, з ураженням очного аналізатора, з ураженням нервової системи [12, 14, 22].

Слизово-шкірний тип захворювання характеризується афтами слизової оболонки порожнини рота та геніталій з наявністю уражень шкіри або без них. Очний тип проявляється ураженням очей (в 50-70% випадків), частіше у вигляді рецидивуючого увеїту з болем і світлобоязню. Для суглобного фенотипу характерним є розвиток артритів з ураженням крупних суглобів (у 45-60% пацієнтів) і не менше, ніж двома симптомами слизово-шкірних проявів. Неврологічний тип визначається у 5-12% пацієнтів з хворобою Бехчета і проявляється ураженням центральної нервової системи (ЦНС) за типом дисемінованого менінгоенцефаліту, асептичного менінгіту, ураженням крупних церебральних артерій, периферичної невропатії з одним або декількома симптомами слизисто-шкіряного або суглобного типів [6, 12, 14, 22]. Своєчасна діагностика ХБ обумовлена й тим, що при поліорганному ураженні прогноз, у разі відсутності своєчасної медичної допомоги, несприятливий, можливий розвиток ранньої інвалідності і навіть летальний кінець. Летальність при хворобі Бехчета складає 9%. Факторами ризику більш важкого перебігу захворювання є вік розвитку ХБ до 25 років та чоловіча стать [3, 7, 10]. Сліпота, яка виникає майже у 25% пацієнтів, стає головною причиною інвалідності. Безпосередньою причиною смертності при хворобі Бехчета у 3-4% випадків є розрив аневризмів судин, перфорація виразок кишечника або тяжкий перебіг менінгоенцефаліту [2, 12]. При відсутності уражень нервової системи та крупних судин хвороба протікає доброякісно і має сприятливий прогноз.

Мета роботи - у зв'язку з вищевказаним хочемо поділитися досвідом діагностики та лікування пацієнтки віком до 25 років з ХБ.

Матеріали та методи

Клінічний випадок. Дівчина А. 22 роки, звернулась зі скаргами на рецидивуючі виразки слизової оболонки рота, виникнення яких періодично супроводжувалось лихоманкою. Вищевказані скарги тривали протягом 2-х років, тривалість рецидиву 5-7 днів, інтервали між рецидивами стоматитів були 3 міс., останні пів року - щомісячно. Оглядалась різними спеціалістами, отримувала місцеве лікування, похідні ацикловіру, різноманітні засоби симптоматичної терапії. Позитивна динаміка була тимчасова. Протягом останнього року поява афтозу на слизовій оболонці ротоглотки супроводжувалась збільшенням лімфатичних вузлів, переважно шийних і пахових, головним болем, пітливістю, втомою, болями в животі, артралгією.

Результати. Обговорення

Під час огляду виявлено поодинокі виразки на слизовій щік, язику та множинні - в області внутрішньої поверхні нижньої губи та в зіві (рис. 1 і 2). При детальному анамнезі нами виявлено, що афти з'являлися протягом останніх двох рецидивів на слизовій статевих органів, що супроводжувалось сильним болем. Пацієнтка самостійно на даний симптом не вказувала, при зборі анамнезу ніхто про нього не запитував. Крім того, вияснено, що швидка позитивна тимчасова динаміка спостеріга-



Рис. 1. Множинні афти на слизовій оболонці губ.



Рис. 2. Множинні афти на слизовій глотки (власні спостереження).

лась після вживання короткотривалої гормональної терапії, що нас і наштовхнуло на цей діагноз.

При огляді пацієнтки виявлено висип по типу фолікуліту, особливо на шкірі верхніх кінцівок. Зі слів хворої, в останні 3 місяці появлявся не рясний висип на шкірі в області тулуба, кінцівок під час або перед появою розвитку афтозу. При об'єктивному огляді виявлено незначно виражений гепатолієнальний синдром, збільшення всіх груп шийних і пахових лімфовузлів розміром 0,5-1,2 см, які не спаяні між собою, еластичні, не болючі. Оглянута окулістом, неврологом, які патологічних відхилень зі сторони ЦНС і очного аналізатора не виявили.

Проведено лабораторні обстеження, хоча лабораторні методи діагностики при ХБ неспецифічні: у загальному аналізі крові в активну стадію захворювання можливі підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), помірна анемія; нейтрофільний лейкоцитоз. При біохімічному дослідженні крові виявляють збільшення вмісту С-реактивного білка (СРБ), компонентів комплементу (С3, С4, С9 і фактора В), фібриногену. Підвищення кількості імуноглобулінів G, M та A, a2-глобуліну. Найхарактернішим під час загострення захворювання є значення інтерлейкіну-8 як серологічного маркера активності процесу.

У клінічному аналізі крові в пацієнтки виявлено ознаки гіпохромної анемії легкого ступеня важкості (еритроцити - 4,73x10^{12}/л, гемоглобін - 110 г/л, середній об'єм еритроцитів - 72,1 фл, середній вміст гемоглобіну в еритроциті - 24,4 пг, кольоровий показник - 0,73), тромбоцити - 156x10^{9}, у біохімічному аналізі крові - ознаки сидеропенії (залізо сироваткове - 4,2 мкмоль/л, загальна залізозв'язувальна здатність сироватки крові - 76,8%, феритин - 11 нг/мл), незначне підвищення рівня лактатдегідрогенази - до 484 од/л (норма до 450 од/л), диспротеїнемія за рахунок гіпергамаглобулінемії (21,2%). Показники острофазових білків не перевищували допустимих нормативних значень (СРБ - 3 мг/л, феритин - 11 нг/мл). Результати імунологічного дослідження показали незначне скорочення популяції цитотоксичних лімфоцитів поряд зі збільшенням IgA, IgE та неспецифічних аутоантитіл (антинуклеарний фактор - 1:160). Вивчення тиреоїдного профілю виявило значне збільшення специфічних аутоантитіл до тиреопероксидази - 216 МО/мл (при нормі до 30 МО/мл) при нормальних рівнях тиреотропного гормону, вільних Т3 та Т4, що підтверджувало перебіг у пацієнтки аутоімунного тиреоїдиту без зміни функціонального стану щитовидної залози. В коагулограмі помірні ознаки гіперкоагуляції: фібриноген - 4,8 г/л, АЧТЧ - 23,5.

З метою виключення або виявлення ймовірних інфекцій і паразитозів у прогресуванні хронічного афтозу проведено імуногенетичні дослідження методом імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): віруси простого герпесу 1-го та 2-го типів, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус герпесу людини 6-го та 8-го типів, збудників хламідіозу, мікоплазмозу, вірусу імунодефіциту людини, блідої трепонеми, вірусів гепатитів В і С, а також деяких гельмінтозів (аскаридоз, опісторхоз, ехінококкоз, токсокароз) не виявлено. Таким чином, виключено інфекційний і паразитарний ґенез захворювання.

На основі клінічних даних і даних анамнезу, а саме, періодично рецидивуючий афтоз з ураженням слизової ротоглотки і зовнішніх статевих органів тривалістю 5-7 днів, який супроводжувався вираженим больовим синдромом, періодичною лихоманкою, ураженням шкіри за типом фолікуліту та плямисто-папульозного висипу, помірним збільшенням шийних лімфовузлів під час рецидиву, наявністю легкого ступеню нормохромної анемії та тромбоцитопенії, аутоантитіл, швидкий ефект від прийому кортикостероїдів дали привід запідозрити хворобу Бехчета. Проведено діагностичний тест з визначенням реактивності шкіри на укол голки - тест на патергічну реакцію, яка є діагностичним тестом для ХБ. Через 48 годин провели оцінку місця уколу - виявлено декілька папул, що робить реакцію позитивною. Проведено консультацію з ревмокардіологом, який підтвердив ймовірний діагноз і призначив протирецидивну те-

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

рапію препаратом колхіцин, місцеве лікування у вигляді гормональної мазі, антиагреганти з рекомендацією подальшого лікування та спостереження в ревмокардіолога.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хвороба Бехчета - це системний васкуліт, з більшою ймовірністю, автоімунного походження, розвиток якого виникає, в більшості випадків, після 20-25 років і лише поодинокі випадки описані у дітей. В осіб чоловічої статі хвороба перебігає важче, прогноз більш песимістичний. Відрізняється від інших хронічних рецидивуючих афтозів прогресуючим характером і втягуванням у запальний процес різних органів і систем. Тому вчасне розпізнання хвороби і призначення специфічної імуносупресивної терапії значно покращить прогноз.

2. Важкість і запізнілість діагностики обумовлена ще й тим, що не існує специфічних лабораторних маркерів хвороби Бехчета. Діагностика базується на основних клінічних проявах, які можуть з'являтися одночасно або, що буває частіше, з часом. Основні клінічні критерії хвороби Бехчета, розроблені Міжнародною групою по вивченню хвороби Бехчета (International Study Group for Behcet's Disease - ISGBD), включають: рецидивуючі виразки в ротовій порожнині та на зовнішніх статевих органах (у дітей до статевого дозрівання даний симптом зустрічається рідко), ураження шкіри (у вигляді вугрів, фолікулітів, вузловатої еритеми), ураження очей (двобічність уражень, переважно у хлопчиків), залучення суглобів, неврологічні порушення, зміни зі сторони слизової шлунково-кишкового тракту (ерозії та виразки), ураження судин, наявність патергічної реакції.

Даний клінічний випадок вказує, що пацієнт, в залежності від фенотипу захворювання, може звернутися вперше за допомогою до різних спеціалістів. Тому для поглиблення знань для вчасної діагностики даної патології слід ділитися в публікаціях особливостями перебігу та діагностики кожного випадку, проводити клінічні конференції в медичних закладах, проводити демонстрації випадків рідких захворювань і синдромів у дорослих і дітей на різноманітних наукових форумах.

Список посилань - References

[1] Abdulov, A. M., Zhuravleva, Ya. V., Abdullakhodzhaev, K. A., Gildieva, A. S., & Sobirov, S. P. (2008). Случай болезни Бехчета у 13-летней девочки [A case of Behçet's disease in a 13-year-old girl]. *Клин. дерматол. и венерол. - Klin. Dermatol. and Venereal.,* 5, 28-31.

[2] Adaskevich, V. P., & Katina, M. A. (2009). Болезнь Бехчета: современные аспекты [Behçet's disease: modern aspects]. *Consil. Med. Дерматология - Consil. Med. Dermatol.,* 2, 42-47.

[3]. Adrianto, I., Wen, F., Templeton, A., Wiley, G., King, J. B., Lessard, C. J., … & Gaffney, P. M. (2011). Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.,* 43(3), 253-258. doi: 10.1038/ng.766

[4]. Aksentijevich, I., & Zhou, Q. (2017). NF-κB pathway in autoinflammatory diseases: dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front Immunol.,* 8, 399. doi: 10.3389/fimmu.2017.00399

[5]. Alekberova, Z. S., & Lisitsyna, T. A. (2017). *Болезнь Бехчета [Behçet's disease].* В Е. Л. Насонов (Ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. (с. 210-228) [In E. L. Nasonov (Ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. (p. 210-228)]. Москва: ГЭОТАР-Медиа.

[6]. Alekberova, Z. S., Lisitsyna, T. A., Goloeva, R. G., & Davydova, G. A. (2019). Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации [Behcet's disease: clinical and gender associations]. *Современная ревматология - Modern rheumatology,* 13(2), 84-89. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-84-89

[7]. Alpsoy, E. (2016). Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.,* 43(6), 620-32. doi: 10.1111/1346-8138.13381

[8]. Golovach, I. Yu., & Egudina, E. D. (2020). Современный взгляд на этиологию, эпидемиологию и клинические проявления болезни Бехчета [A modern view on the etiology, epidemiology and clinical manifestations of Behcet's disease]. *Практикуючий лікар - Practitioner,* 9(1), 34-44.

[9]. Indhumathi, S., Rajappa, M., Chandrashekar, L., Ananthanarayanan, P. H., Thappa, D. M., & Negi, V. S. (2015). TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms confer psoriasis risk in South Indian Tamils. *Br J iomed Sci.,* 72(4), 168-173. doi: 10.1080/09674845.2015.11665748

[10]. Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., & Hamuryudan V. (2018). One year in review 2018: Behcet's syndrome. Clin *Exp Rheumatol.,* 36(6, 115), 13-27. PMID: 30582516

[11] Kato, M., Sanada, M., Kato, I., Sato, Y., Takita, J., Takeuchi, K., … & Ogawa, S. (2009). Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature,* 459, 712-716. doi: 10.1038/nature07969

[12] Khamitov, R. F., Palmova, L. Yu., Yakupova, Z. N., & Khasanova, E. R. (2013). Болезнь Бехчета в терапевтической клинической практике [Behcet's disease in therapeutic clinical practice]. *Казанский медицинский журнал - Kazan Medical Journal,* 94(4), 545-548.

[13] Kozlova, A. L., Burlakov, V. I., & Shcherbina, A. Yu. (2019). Аутовоспалительные заболевания [Autoinflammatory diseases]. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского - Pediatrics. *Journal named after G.N. Speransky,* 98(3), 227-234.

[14] Lisitsyna, T. A., Alekberova, Z. S., Goloeva, R. G., & Davydova, G. A. (2019). Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии [Behcet's disease: clinical manifestations, modern principles of diagnosis and therapy]. *Научно-практическая ревматология - Scientific and practical rheumatology,* 57(5), 553-563. doi.org/10.14412/1995-4484-2019-553-563

[15] Moaaz, M., & Mohannad, N. (2016). Association of the polymorphisms of TRAF1 (rs10818488) and TNFAIP3 (rs2230926) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their relationship to disease activity among Egyptian patients. *Cent Eur J Immunol.,* 41(2), 165-175. doi: 10.5114/ceji.2016.60991

[16] Musone, S. L., Taylor, K. E., Lu, T. T., Nititham, J., Ferreira, R. C., Ortmann, W., … & Lindsey, A. (2008). Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.,* 40(9), 1062-1064. doi: 10.1038/ng.202

[17] Nair, R. P., Duffin, K. C., Helms, C., Ding, J., Stuart, P. E., Goldgar, D., … & Abecasis, G. R. (2009). Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa B

pathways. *Nat Genet.*, 41(2), 199-204. doi: 10.1038/ng.311
[18] Nugumanova, A. M., & Samoilov, A. N. (2012). Клинический случай болезни Бехчета в практике офтальмолога [Clinical case of Behcet's disease in the practice of an ophthalmologist]. *Практ. мед. - Practical medicine,* 2(4), 128-130.
[19] Potrokhova, E. A., Baleva, L. S., Sipyagina, A. E., Yakusheva, E. N., & Safonova, M. P. (2021). Бехчета-подобный семейный аутовоспалительный синдром: клинический случай и обзор литературы [Behcet-like familial autoinflammatory syndrome: a case report and a review of the literature]. *Рос вестн перинатол и педиатр. - Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics,* 66(2), 110-115. doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-110-115
[20] Rumyantsev, A. G., & Demina, O. M. (2020). Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики [Autoinflammatory diseases: modern concept of pathogenesis, clinic and diagnostics]. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского - Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky,* 99(3), 211-219.
[21] Schmitz, R., Hansmann M. L., Bohle V., Martin-Subero J. I., Hartmann S., Mechtersheimer, ... & Kuppers, R. (2009). TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med.,* 206(5), 981-989. doi: 10.1084/jem.20090528
[22] Seyahi, E. (2019). Phenotypes in Behcet's syndrome. *Intern Emerg Med.,* 14(5), 677-89. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y
[23] Takagi, M., Ogata, S., Ueno, H., Yoshida, K., Yeh, T., Hoshino A., ... & Tomohiro Morio (2017). Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by Germline Mutation Is Involved in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Allergy Clin Immunol.,* 139(6), 1914-1922. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.03
[24] Yazici, Y., & Yazici, H. (2010). *Behcet's Syndrome*. Springer New York Dordrecht Heidelberg London. ISBN: 978-1-4419-5641-5
[25] Zhou, Q., Wang, H., Schwartz, D. M., Stoffels, M., Park, Y. H., Zhang, Y., Ling J., & Yang J. (2016). Loss-of-unction mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset auto-inflammatory disease. *Nature Genet.*, 48, 67-73. doi: 10.1038/ng.3459

A CASE OF BEHCET'S DISEASE IN THE PRACTICE OF A DOCTOR

Lysytsia Yu. N., Pypa L. V, Svistilnik R. V.

Annotation. *The article presents a description of the observation of a patient with Behcet's disease, a rare systemic disease. The description traces the stages of disease development, difficulties in its diagnosis, polymorphism. The publication also presents modern views on the etiology, mechanisms of occurrence, diagnosis and consequences of Behcet's disease.*

Keywords: *Behcet's disease, etiology, diagnosis, treatment.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-09

УДК: 618.3-008.6-036.4-06:616-008.9-07

ОПТИМІЗАЦІЯ РАННІХ МАРКЕРІВ ДІАГНОСТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Франчук У. Я., Хміль С. В., Маланчук Л. М., Маланчин І. М.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001)

Відповідальний за листування:
***e-mail**: franchuk_uya@tdmu.edu.ua*

Статтю отримано 18 листопада 2021 р.; прийнято до друку 03 січня 2022 р.

Анотація. *Прееклампсія залишається загадковою головоломкою для клініцистів та дослідників, які їх розкривають протягом десятиліть. Пошук нових сучасних маркерів діагностики для можливості ранньої профілактики даного ускладнення полегшить перебіг вагітності та пологів. Прееклампсія може впливати на 2-8% всіх вагітностей. Вивчення ангіогенних біомаркерів для стратифікації ризику виникнення захворювання є метою нашого дослідження. Пацієнтки розподілені на групи у зв'язку із тяжкістю розвитку прееклампсії. До I групи увійшло 26 вагітних із помірною прееклампсією, рівень діастолічного тиску становив до 90 мм рт. ст., до II групи - 20 вагітних із помірною прееклампсією, рівень діастолічного тиску становив до 99 мм рт. ст. До III групи відносились вагітні, у яких фізіологічний перебіг вагітності без ускладнень та супутньої екстрагенітальної патології. Рівень інгібіну А визначали за допомогою аналізатора та тест-системи Beckmann Coulter (Німеччина); ELISA Testkit, Access-Inhibin A Kit von Beckmann Coulter, концентрацію вітаміну D в сироватці крові пацієнток визначали за допомогою аналізатора і тест-системи Immulite (Siemens AG, Німеччина). Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з вирахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Якісні показники представлено у вигляді %. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом відбувалось за критерієм Ст'юдента ($p<0,05$), а з ненормальним розподілом при непов'язаних вибірках - за допомогою критерія Манна-Уітні (критерій U), порівняння відносних величин - за допомогою χ^2 (хі-квадрат). Встановлено достовірний взаємозв'язок ($p=0,041$) між рівнем інгібіну А та виникненням прееклампсії. Також встановлено дефіцит вітаміну D (24,5±1,01 нг/мл) у жінок досліджуваних груп. Рівень плацентарного фактора росту у всіх жінок у першому триместрі вагітності становив 45,93±11,74 пг/мл, що відповідає нормальним показникам. Середній рівень інсуліноподібного фактора росту був знижений (120,87±4,12 нг/мл) порівняно з групою контролю (224,1±6,24 нг/мл). Таким чином, підвищення інгібіну А, зниження ІФР та дефіцит вітаміну D може слугувати маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку прееклампсії.*

Ключові слова: *прееклампсія, метаболічний синдром, вітамін D, інгібін А, інсуліноподібний фактор росту.*

Вступ

Гіпертонічні розлади у вагітних - хронічна гіпертензія, гестаційна гіпертензія та прееклампсія - є надзвичайно складними ускладненнями вагітності, оскільки дана патологія та її терапевтичне лікування одночасно впливають на систему мати-плацента-плід. Прееклампсія, зокрема, є одним з найбільш грізних ускладнень вагітності. Часто проявляється гіпертензією та протеїнурією та може швидко прогресувати до виникнення серйозних ускладнень, включаючи материнську та неонатальну захворюваність та смертність. Вона діагностується дисфункцією багатьох органів, таких як нирки і печінка, та корелює із виникненням синдрому затримки розвитку плода [4, 5]. Хоча причина прееклампсії все ще обговорюється, клінічні та патологічні дослідження свідчать про те, що плацента є центральною в патогенезі даного синдрому. Значні довгострокові серцево-судинні та метаболічні ризики для матерів і дітей, пов'язані з гестаційними гіпертензивними розладами, зокрема, передчасною прееклампсією [9]. В останні десятиліття з'явилося більше доказів того, що основним механізмом прееклампсії є прояви ендотеліальної дисфункції [1]. Сучасними поглядами на дану проблему є пошук новітніх предикторів розвитку даного ускладнення [6].

Рівень інгібіну А в материнській сироватці під час скринінгових тестів у другому триместрі вагітності може передбачити частоту та тяжкість розвитку прееклампсії у вагітних жінок [2, 10]. Рівень інгібіну А підвищується зі збільшенням тяжкості захворювання. Проте спостерігається значне перекриття рівнів сироваткового інгібіну А у жінок з помірною та тяжкою прееклампсією [7]. Саме тому вимірювання даного показника у терміні 16-18 тижнів вагітності може бути корисним для прогнозування прееклампсії.

Однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства є пошук методів діагностики прееклампсії у вагітних жінок. На сьогоднішній день етіологічні фактори прееклампсії, маркери залишаються невідомими. Швидкість прогресування патологічних змін, можливість лікування та профілактика прееклампсії обмежена та недостатньо вивчена. Розроблені прогностичні критерії дозволять прогнозувати розвиток прееклампсії на пізніх термінах вагітності, що дасть можливість виявлення когорти пацієнтів, які потребують обсервації та перебувають під загрозою розвитку цього ускладнення вагітності. Своєчасна діагностика дозволить вчасно почати профілактику внутрішньоутробних страждань плода і,

як наслідок, зменшити відсоток реанімаційного догляду за новонародженими. При виникненні плацентарної ішемії виникає дисбаланс маркерів плаценти, таких як пов'язаний з вагітністю білок плазми-А та інгібін А. Під час плацентарної ішемії збільшується маркер плаценти - інгібін А. Інгібін є гетеродимером, що складається з двох субодиниць: альфа (α) і β. β-субодиниці існують у двох варіантах - А і В відповідно. Інгібін вибірково пригнічує секрецію фолікулостимулюючого гормону гіпофізом, у той час як активін стимулює його продукцію. У жінок ці білки беруть участь у формуванні фетоплацентарної системи.

Інгібін виробляється не тільки гонадами, а й гіпофізом, надниркovими залозами і плацентою. Інгібін з'являється в крові вагітної жінки на дев'ятий день після виділення ооцита і його поява збігається зі збільшенням рівня β-хоріонічного гонадотропіну. Однією з переваг інгібіну А є його досить стабільний рівень в другому триместрі, тому помилка при визначенні гестаційного періоду серйозно не впливає на точність розрахунку ризику. Хоріонічний гонадотропін стимулює вироблення інгібіну А.

Вивчення ангіогенних біомаркерів для стратифікації ризику виникнення захворювання є *метою* нашого дослідження.

Матеріали та методи

Пацієнтки розподілені на групи у зв'язку із тяжкістю розвитку прееклампсії. До I групи увійшло 26 вагітних із помірною прееклампсією, рівень діастолічного тиску становив до 90 мм рт. ст., до II групи - 20 вагітних із помірною прееклампсією, рівень діастолічного тиску становив до 99 мм рт. ст. До III групи відносились вагітні, у яких фізіологічний перебіг вагітності без ускладнень та супутньої екстрагенітальної патології.

Усім пацієнткам проводили загально-клінічне обстеження, інструментальні методи, додаткові вузько специфічні дослідження із визначенням інгібіну А у терміні 16-18 тижнів, плацентарного, інсуліноподібного факторів росту у першому триместрі та концентрації вітаміну D у сироватці крові у другому триместрі вагітності на базі приватної лабораторії "Синево" та міжкафедральної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з вирахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Якісні показники представлено у вигляді %. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом відбувалось за критерієм Ст'юдента ($p<0,05$), порівняння кількісних показників з ненормальним розподілом при непов'язаних вибірках - за допомогою критерія Манна-Уітні (критерій U), порівняння відносних величин - за допомогою χ^2 (хі-квадрат). Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) і пакету статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Матеріали наукової роботи є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2, кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України "Клініко-патологічні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок з порушенням репродуктивної функції та при супутній екстрагенітальній патології" (№ держреєстрації: 0116U003909). Автор є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Результати. Обговорення

Розподіл пацієнток за ознакою тяжкості розвитку прееклампсії наведені на рисунку 1.

Встановлено, що середній рівень інсуліноподібного фактору росту у жінок I та II досліджуваних груп знижується порівняно із групою контролю (III група), що корелює з ризиком виникнення прееклампсії на тлі метаболічного синдрому (табл. 1). Таким чином, даний показник може слугувати предиктором розвитку даного ускладнення, визначаючи який, можна якнайшвидше спрогнозувати та спрофілактувати перебіг прееклампсії у жінок із групи високого ризику.

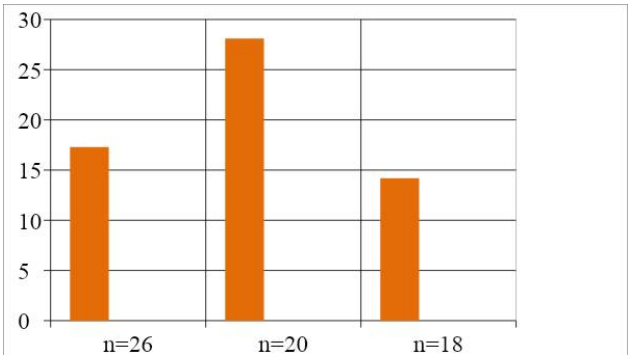


Рис. 1. Перебіг прееклампсії у пацієнток досліджуваних груп.

Таблиця 1. Показники інсуліноподібного фактору росту у першому триместрі у досліджуваних групах.

Показники	I група (n=26)	II група (n=20)	III група (n=18)
ІФР, нг/мл	120,87±4,12	118,16±7,76	224,1±6,24
	p_1 0,088	p_2 **0,001**	p_3 **0,001**

Примітки: Достовірність відмінностей між I та II групами - p_1; достовірність відмінностей між II та III групами - p_2; достовірність відмінностей між I та III групами - p_3.

Таблиця 2. Показники плацентарного фактору росту у першому триместрі у досліджуваних групах.

Показники	I група (n=26)	II група (n=20)	III група (n=18)
PlGF, **пг/мл**	44,5±9,14	46,11±8,96	45,1±10,8
	p_1 0,094	p_2 0,081	p_3 0,091

Примітки: Достовірність відмінностей між I та II групами - p_1; достовірність відмінностей між II та III групами - p_2; достовірність відмінностей між I та III групами - p_3.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

Таблиця 3. Рівень інгібіну А у вагітних з групи високого ризику розвитку прееклампсії в терміні 16-18 тижнів вагітності.

Показники	I група (n=26)	II група (n=20)	III група (n=18)
Інгібін А, нг/л	289,6±16,32	334,5±14,3	151±12,4
	p_1 **0,041**	p_2 **0,001**	p_3 **0,001**

Примітки: Достовірність відмінностей між I та II групами - p_1; достовірність відмінностей між II та III групами - p_2; достовірність відмінностей між I та III групами - p_3.

Таблиця 4. Рівень вітаміну D пацієнток з групи високого ризику розвитку прееклампсії в терміні 16-18 тижнів вагітності.

Показники	I група (n=26)	II група (n=20)	III група (n=18)
Вітамін D, нг/мл	26,5±0,11	20,33±0,94	31,1±0,8
	p_1 **0,001**	p_2 **0,001**	p_3 **0,001**

Примітки: Достовірність відмінностей між I та II групами - p_1; достовірність відмінностей між II та III групами - p_2; достовірність відмінностей між I та III групами - p_3.

Таблиця 5. Результати перебігу вагітності у жінок з прееклампсією на тлі метаболічного синдрому.

Дані пацієнток	I група n=26 (%)	II група n=20 (%)
1	2	3
Порушення гемодинаміки в маткових артеріях	7 (22,5%)	13 (34,2%)
ПРПО	8 (25,8%)	19 (50%)
ПВНРП (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти)	1 (3,22%)	4 (10,5%)
Тазове передлежання	4 (12,9%)	9 (23,68%)

Вивчаючи плацентарний фактор росту, встановлено, що у всіх жінок досліджуваних груп у першому триместрі даний показник становив 45,93±11,74 пг/мл, що відповідає нормальним показникам і співвідноситься з літературними джерелами (табл. 2) [3, 8].

З огляду на стабільні показники неускладненого перебігу вагітності, підвищення рівня інгібіну А, визначення якого може здійснюватися без особливих труднощів на практиці, може слугувати маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку прееклампсії. Тому доцільно призначати визначення даного маркера розвитку прееклампсії у терміні 16-18 тижнів вагітності для ранньої діагностики, профілактики та лікування прееклампсії у жінок з метаболічним синдромом. Нами встановлено значне зростання рівня інгібіну А, яке корелює із тяжкістю перебігу прееклампсії (табл. 3).

Прееклампсія є полігенною патологією. Вітамін D покращує ангіогенні властивості ендотеліальних клітин попередників, що пояснює вплив вітаміну D на процеси імплантації, перебіг вагітності та зниження ризику прееклампсії. У тканинах репродуктивних органів, включаючи плаценту, рецептори для вітаміну D і 1а-гідроксиліз, свідчать про зв'язок між вітаміном D і репродуктивним здоров'ям та розвитком прееклампсії. Можливу роль у цьому процесі відіграє генетичний компонент, що викликає дефіцит вітаміну D. Вітамін D є потужним імуномодулюючим засобом, і збільшення його споживання супроводжується зниженням ризику деяких імунологічних захворювань, включаючи аутоімунні захворювання. Вагітність призводить до помітних змін метаболізму вітаміну D. Передбачається, що активний гормональний метаболіт 1,25(OH)2D відіграє важливу роль у взаємодії матері та плоду. Порівняно з фізіологічною вагітністю прееклампсія призводить до значних змін метаболізму вітаміну D і багато фактів вказують на взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком виникнення даного ускладнення. Імуномодулюючі властивості вітаміну D можуть грати ключову роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності, забезпечення адекватного споживання вітаміну D може допомогти запобігти виникненню та вчасному лікуванню прееклампсії. В останні роки фізіологічна роль вітаміну D була широко досліджена, але його роль у репродукції людини відсутня. Вивчення етіологічних причин розвитку прееклампсії та патогенезу необхідні для виявлення груп ризику та розробки ефективних методів профілактики.

У жінок I групи спостерігалася недостатність вітаміну D, у пацієнток II групи наявний дефіцит вітаміну D. Також варто відмітити, що при наростанні діагностичних показників, характерних для прееклампсії, рівень вітаміну D мав тенденцію до знижування. (табл. 4).

У пацієнток з помірною прееклампсією, з рівнем діастолічного тиску нижче 90 мм рт. ст. спостерігався нижчий рівень вітаміну D, ніж при помірній прееклампсії, з рівнем діастолічного тиску нижче 99 мм рт. ст. За нашими результатами достовірно доведено, що вживання вітаміну D з 16-18 тижнів вагітності сприяє фізіологічному перебігу вагітності та пологів.

Усунення гіповітамінозу D під час вагітності, безсумнівно, передбачає довгострокові вигоди як для матері, так і для майбутньої дитини.

Встановлено взаємозв'язок між порушеннями гемодинаміки в маткових артеріях із виникненням прееклампсії на тлі метаболічного синдрому та прогресуванням тяжкості даного ускладнення (табл. 5).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено достовірний взаємозв'язок (p=0,041) між рівнем інгібіну А та виникненням прееклампсії. Аналіз рівня інгібіну А у терміні 16-18 тижнів вагітності свідчить, що при значеннях >250 нг/л ризик виникнення прееклампсії легкого ступеня достовірно зростає у 1,9 разів та середнього ступеня важкості - у 2,3 рази, а при значеннях <190 нг/л ризик виникнення прееклампсії достовірно зменшується.

2. У жінок досліджуваних груп виявлено дефіцит вітаміну D (24,5±1,01 нг/мл). Рівень плацентарного фактору росту у всіх жінок у першому триместрі вагітності становив 45,93±11,74 пг/мл, що відповідає нормальним показникам. Середній рівень інсуліноподібного фактору росту був знижений (120,87 ± 4,12 нг/мл), порівняно з

групою контролю (224,1±6,24).

Таким чином, підвищення інгібіну А, зниження ІФР та дефіцит вітаміну D може слугувати маркером для виділення пацієнтку в групу ризику розвитку прееклампсії.

Список посилань - References

[1] Bokslag, A., van Weissenbruch, M., Mol, B. W., & de Groot, C. J. (2016). Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early human development,* 102, 47-50. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007

[2] Broumand, F., Lak, S. S., Nemati, F., & Mazidi, A. (2018). A study of the diagnostic value of Inhibin A tests for occurrence of preeclampsia in pregnant women. *Electronic physician,* 10(1), 6186-6192. https://doi.org/10.19082/6186)

[3] Chau, K., Hennessy, A., & Makris, A. (2017). Placental growth factor and preeclampsia. *J Hum Hypertens,* 31(12), 782-786. https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61

[4] Filipek, A., & Jurewicz, E. (2018). Preeklampsja - choroba kobiet w ciazy [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. *Postepy biochemii,* 64(4), 232-229. https://doi.org/10.18388/pb.2018_146

[5] Maeda, K. (2013). Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus. *J Perinat Med.*, 42(2), 233-237. https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0096

[6] Neuman, R. I., Alblas van der Meer, M. M., Nieboer, D., Saleh, L., Verdonk, K., Kalra, B., … & Danser, A. (2020). PAPP-A2 and inhibin A as novel predictors for pregnancy complications in women with suspected or confirmed preeclampsia. *Journal of the American Heart Association,* 9(19), e018219. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018219

[7] Phupong, V., Paiwattananupant, K., & Honsawek, S. (2009). Inhibin A levels and severity of preeclampsia. *Archives of gynecology and obstetrics*, 280(2), 183-186. https://doi.org/10.1007/s00404-008-0886-y

[8] Pinheiro, C. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia. *Prenat Diagn.,* 34(11), 1084-1092. https://doi.org/10.1002/pd.4432

[9] Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research,* 124(7), 1094-1112. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276

[10] Shen, Z., Cai, L. Y., Suprapto, I. S., Shenoy, P., & Zhou, X. (2011). Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age. *The journal of obstetrics and gynaecology research,* 37(10), 1290-1296. https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01513.x)

OPTIMIZATION OF EARLY MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

Franchuk U. Ya., Khmil S. V., Malanchuk L. M., Malanchyn I. M.

Annotation. *Preeclampsia remains a mysterious puzzle for clinicians and researchers who have been uncovering it for decades. The search for new modern diagnostic markers for the possibility of early prevention of this complication will facilitate the course of pregnancy and childbirth. Preeclampsia can affect 2-8% of all pregnancies. The study of angiogenic biomarkers to stratify the risk of disease is the aim of our study. Patients are divided into groups due to the severity of preeclampsia. Group I included 26 pregnant women with moderate preeclampsia, diastolic blood pressure was up to 90 m Hg, to group II - 20 pregnant women with moderate preeclampsia, the level of diastolic pressure was up to 99 m Hg. The third group included pregnant women in whom the physiological course of pregnancy without complications and concomitant extragenital pathology. Inhibin A levels were determined using a Beckmann Coulter analyzer and test system (Germany); ELISA Testkit, Access-Inhibin A Kit by Beckmann Coulter, the concentration of vitamin D in the serum of patients was determined using an analyzer and test system Immulite (Siemens AG, Germany). Statistical analysis of the obtained results was performed minus the mean value (M) and the standard error of the mean value (m). Qualitative indicators are presented in the form of %. Comparison of quantitative indicators with normal distribution was performed by Student's t test ($p<0.05$), and with abnormal distribution in unrelated samples - using Mann-Whitney test (U test), comparison of relative values - using χ^2 (chi) -square). A significant relationship ($p=0.041$) was found between inhibin A levels and the occurrence of preeclampsia. Vitamin D deficiency (24.5±1.01 ng/ml) was also found in women in the study groups. The level of placental growth factor in all women in the first trimester of pregnancy was 45.93±11.74 pg/ml, which corresponds to normal values. The mean level of insulin-like growth factor was reduced (120.87±4.12 ng/ml) compared with the control group (224.1±6.24 ng/ml). Thus, increased inhibin A, decreased IGF, and vitamin D deficiency may be a marker for a patient at risk for preeclampsia.*

Keywords: *preeclampsia, metabolic syndrome, vitamin D, inhibin A, insulin-like growth factor.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-10
УДК: 616.13.002.2-004.6:616.12-008.331.1

ЗАХВОРЮВАННЯ МІЛКИХ СУДИН МОЗКУ ТА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Бартюк Р. С.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *rambrs88@gmail.com*

Статтю отримано 25 листопада 2021 р.; прийнято до друку 03 січня 2022 р.

Анотація. *Захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) спричинює до 25% усіх інсультів та є другою найбільш вагомою причиною розвитку когнітивних порушень та деменції. Однією із найпоширеніших форм ЗМСМ є гіпертензивна мікроангіопатія, тому розуміння зв'язку різних параметрів артеріального тиску (АТ) (в тому числі його варіабельності) з ознаками ЗМСМ має вирішальне значення. Метою нашого дослідження було визначити взаємозв'язок між варіабельністю артеріального тиску та такими ознаками нейровізуалізаційними ознаками ЗМСМ, як лейкоареоз, наявність лакун, мозкової атрофії, розширення периваскулярних просторів у пацієнтів з гострим інсультом протягом періоду госпіталізації. У дослідженні прийняли участь 160 пацієнтів (56,3% чоловіків, середній вік 61,05±10,95 років, середня кількість ліжкоднів - 10,46). Статистичний аналіз проводили у пакетах програм GNU Project (2020). GNU PSPP (Version 1.4.1) [Computer Software]. Free Software Foundation. Boston, MA та The jamovi project (2021). Jamovi (Version 2.0) [Computer Software]. МРТ оцінювали відповідно до рекомендацій "STRIVE" щодо захворювання мілких судин мозку. Ми вимірювали такі параметри АТ, як середній систолічний АТ, середній діастолічний АТ, стандартне відхилення та коефіцієнт варіабельності як для систолічного, так і для діастолічного АТ. Був виявлений позитивний помірний кореляційний зв'язок між варіабельністю систолічного артеріального тиску (ВарСАТ) та ступенем лейкоареозу (r=0,3, p=0,03). Також спостерігалась тенденція до взаємозв'язку між ВарСАТ та розширенням периваскулярних просторів на рівні базальний ядер, проте він був не достовірним (p=0,09). Також був виявлений достовірний зв'язок між середнім рівнем систолічного артеріального тиску у госпітальному періоді та ступенем лейкоареозу (r=0,3, p<0,005), розширенням периваскулярних просторів на рівні базальних ядер (r=0,3, p<0,01), загальною тяжкістю ЗМСМ (r=0,3, p<0,005). Отже, встановлений нами достовірний зв'язок деяких параметрів динаміки артеріального тиску в госпітальному періоді, в тому числі його ВарСАТ та певних ознаках ЗМСМ (лейкоареоз, розширення периваскулярних просторів), може давати цінну діагностичну та прогностичну інформацію щодо підтипів ЗМСМ та наслідків судинного враження мозку.*

Ключові слова: *захворювання мілких судин мозку, варіабельність артеріального тиску, артеріолосклероз, МРТ.*

Вступ

Захворювання мілких судин мозку (ЗМСМ) - група гетерогенних патологій, що вражають мілкі перфоративні атрерії, артеріоли, капіляри та венули головного мозку [2]. Етіологічна класифікація ЗМСМ включає 6 основних категорій: гіпертензивний артеріолосклероз (пов'язаний із судинними факторами ризику, як гіпертензія, діабет), бета-амілоїдна ангіопатія, спадково-генетичні патології (хвороба Фабрі, синдром MELAS, CADASIL), запальні та імуноопосередковані ЗМСМ (системні васкуліти, первинні церебральні васкуліти, вторинні церебральні васкуліти), венозний колагеноз, інші ЗМСМ (неамілоїдна судинна дегенерація при хворобі Альцгеймера, постраді аційна ангіопатія) [1]. Найпоширенішою є перша - гіпертензивний артеріолосклероз, тому розуміння взаємозв'язків між різними параметрами артеріального тиску, в тому числі його варіабельністю, та ознаками ЗМСМ може мати важливу діагностичну, прогностичну та превентивну цінність.

Клінічно ЗМСМ маніфестується ішемічними та геморагічними інсультами, когнітивними змінами та деменцією, порушенням виконавчих функцій, ходи, самообслуговування тощо [3].

Для виявлення ознак ЗМСМ та встановлення діагнозу ключовими є нейровізуалізаційні методи обстеження, як магнітно-резонансна томографія (МРТ) та спіральна комп'ютерна томографія (СКТ). Згідно встановлених нейровізуалізаційних критеріїв діагностики, ознаками ЗМСМ виступають гіперінтенсивність білої речовини мозку (лейкоареоз), лакуни, розширення периваскулярних просторів, мозкова атрофія, недавні лакунарні інсульти, мікрокрововиливи, кортикальний сидероз [5]. Окрім того, існують методи розрахунку загального ступеню тяжкості ЗМСМ на основі вищезгаданих параметрів, що дозволяє проводити різнобічний аналіз щодо факторів ризику, клінічних наслідків і прогресування хвороби [4].

Метою дослідження було визначити взаємозв'язок між варіабельністю артеріального тиску та такими ознаками ЗМСМ, як лейкоареоз, наявність лакун, мозкової атрофії, розширення периваскулярних просторів.

Матеріали та методи

У дослідженні прийняли участь 160 осіб, що були госпіталізовані у неврологічне відділення для хворих з порушенням мозкового кровообігу (інсультне) інтенсивної терапії №22 Вінницької обласної клінічної психоневрологічної лікарні ім. акад. О.І. Ющенка протягом 2019 року. У дослідження увійшли 110 хворих, яким було ви-

конано СКТ, та 104 хворих - МРТ, частині з них було проведено як СКТ, так і МРТ. Критеріями виключення були недостатня якість СКТ та МРТ-зображень, відсутність підтвердженого діагнозу інсульту, недостатня кількість вимірювань артеріального тиску для визначення характеристик його варіабельності. Фіксували такі демографічні та клінічні показники, як вік, стать, кількість проведених ліжкоднів, історія гіпертонічної хвороби, коморбідність, індекс маси тіла, рівень свідомості за шкалою ком Глазго, тяжкість неврологічного дефіциту за шкалою національного інституту здоров'я США (National Institute Health Stroke Scale - NIHSS), рівень інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна, рівень повсякденної активності за шкалою Бартеля, когнітивний статус оцінювали за короткою шкалою оцінки психічного статусу MMSE (Mini-Mental State Examination) та їх динаміка протягом госпітального періоду (табл. 1). СКТ дослідження головного мозку проводили на апараті General Electric CT/e (Італія) з товщиною томографічного зрізу 3-7 мм. МРТ виконували на апараті Philips Achieva 1.5 Тесла. Стандартний протокол включав наступні режими: Т1-зважений, Т2-зважений, FLAIR (послідовність "інверсія-відновлення" з ослабленим сигналом від рідини), дифузно-зважений (DWI) в аксіальній, фронтальній і сагітальній площинах, товщина зрізу складала 3,5-5 мм. Ознаки ЗМСМ на МРТ включали гіперінтенсивність білої речовини (лейкоареоз), наявність лакун, розширення периваскулярних просторів (РПВП), мозкову атрофію (табл. 2). На СКТ - гіперінтенсивність білої речовини (лейкоареоз), наявність лакун та мозкову атрофію (табл. 3). Ступінь тяжкості лейкоареозу визначали за візуальною шкалою Fazekas та ін. наступним чином: 0 - відсутній, 1 - точковий лейкоареоз, 2 - початковий зливний лейкоареоз, 3 - виражений зливний лейкоареоз [6]. Дані характеристики аналізували на перивентрикулярному, глибокому та стовбуровому рівнях. Також брали до уваги його форму - правильна або не правильна [7]. Для більш точного градування лейкоареоз за поширеністю рангували наступним чином: перивентрикулярний без глибокого (якщо його протяжність від шлуночків становила до 10 мм), зливний (якщо його протяжність складала більше 10 мм), глибокий (що не прилягає до шлуночків), перивентрикулярний з глибоким, зливний з глибоким [8]. Лакуни визначали як круглі або овоїдні вогнища від 3 до 20 мм у діаметрі, що за інтенсивністю сигналу відповідали спинно-мозковій рідині та були оточені кільцем гіперінтенсивності у режимі FLAIR. Щоб відрізнити лакуни від недавніх лакунарних інфарктів використовували режим DWI [5]. Розширені периваскулярні простори (РПВП) визначали як точки круглої або овоїдної форми (якщо вони розташовувались перпендикулярно до зрізу площини) або лінійної форми (якщо розташовувались вздовж зрізу площини) діаметром 1-3 мм, що за інтенсивністю сигналу відповідали спинномозковій рідині, переважно у режимі Т2. Кількість РПВП аналізували на рівні базальних ядер (БЯ) та субкортикальному (СК) рівні. Для оцінки ступеню тяжкості РПВП ми використовували валідовану 4-х бальну рейтингову шкалу: 0 - немає РПВП, 1 - від 1 до 10 РПВП, 2 - 11-20 РПВП, 3 - 21-40 РПВП, 4 - >40 РПВП. Для даного підрахунку ми використовували зріз з найбільшою кількістю РПВП та рахували в одній півкулі. Також оцінювали загальну тяжкість РПВП шляхом сумації РПВП БЯ та РПВП СК, що могло становити від 0 до 8 [9]. Мозкову атрофію оцінювали за візуальними шкалами та підтипами, а також за підрахунком шлуночкових індексів, товщини звивин та борозн. Кортикальну атрофію оцінювали за візуальною шкалою глобальної кортикальної атрофії (0-3), медіотемпоральну гіпокампальну атрофію - за шкалою Шелтенса (0-4), тім'яну атрофію передклину - за шкалою Коедам (0-3), глибоку атрофію - за одноіменною візуальною шкалою (0-2). Також оцінювали загальний ступінь атрофії, що включав кортикальну та глибоку (0-4) [10, 11]. Загальну тяжкість ЗМСМ розраховували за формулою Кларенбека та ін., згідно якої нараховувався один бал при наявності кожної ознаки ЗМСМ вище певного ступеню. 1 бал нараховували, якщо ступінь перивентрикулярного лейкоареозу становив 3 або глибокого - 2-3, якщо фіксувалась одна лакуна або більше, якщо рівень РПВП становив 3 або більше на будь-якому рівні, якщо загальний ступінь атрофії становив 3-4. Тобто, загальна тяжкість ЗМСМ могла становити від 0 до 3 [4] (рис. 1). Враховуючи, що мозкова атрофія може були не лише ознакою ЗМСМ, а і нейродегенеративних захворювань, ми проводили розрахунок загальної тяжкості ЗМСМ з атрофією та без. На СКТ оцінити РПВП не можливо, тому окремі характеристики ЗМСМ та загальну його тяжкість за даними СКТ розраховували без ПВП. Артеріальний тиск (АТ) вимірювали механічним тонометром BP AG1-20 Microlife на непаретичній руці у стані спокою. Пацієнтам, що знаходились у блоці інтенсивної терапії, АТ вимірювали кожні 2-3 години, що знаходились у палаті - 3 рази на добу протягом госпітального періоду. Для аналізу варіабельності АТ використовували наступні індекси: середній систолічний АТ, середній діастолічний АТ, стандартна девіація для систолічного (СДСАТ) та діастолічного АТ (СДДАТ), коефіцієнт варіабельності для систолічного (КВСАТ) та діастолічного АТ (КВДАТ) (розраховували методом співвідношення стандартної девіації до середнього АТ) [12]. Статистичний аналіз проводили у пакетах програм GNU Project (2020). GNU PSPP (Version 1.4.1) [Computer Software]. Free Software Foundation. Boston, MA та The jamovi project (2021). Jamovi (Version 2.0) [Computer Software]. Окрім описової статистики використовували такі статистичні критерії як дисперсійний аналіз, кореляції Спірмена та Піросона, критерії Колмогорова-Смірнова, Шапіро Уілка, Т-критерій Ст'юдента та Краскела-Уолліса залежно від типу розподілу даних, кількості груп порівняння, типу вибірки.

Результати

Клініко-демографічні характеристики хворих наведені у таблиці 1. Нейровізуалізаційні МРТ-характеристики досліджуваних наведені у таблиці 2. СКТ-характеристики представлені у таблиці 3.

Згідно наших результатів, середній систолічний АТ

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики хворих.

Загальна кількість досліджуваних, n	160
Вік	61,1±10,9
Стать: - чоловіки - жінки	89 (55,6%) 71 (44,4%)
Супутні захворювання	
Гіпертензія	146 (92,4%)
Діабет	32 (20,3%)
Варикоз	28 (17%)
Хронічні хвороби нирок	10 (6,2%)
Хронічні хвороби ШКТ	24 (14,9%)
Хронічні хвороби легень	23 (14,3%)
Історія фібриляції передсердь	44 (27,8%)
Історія явної ІХС	17 (11%)
Куріння	26 (19,7%)
Інсульт в анамнезі	36 (24%)
Гіпертензія: - стадія 0 - стадія 1 - стадія 2 - стадія 3	1 (0,7%) 22 (15,6%) 94 (66,7%) 24 (17%)
Вага за ІМТ: - норма - надлишкова вага - ожиріння I ступеня - ожиріння II ступеня - ожиріння III ступеня	(9,6%) 68 (43,6%) 46 (29,5%) 18 (11,5%) 9 (5,8%)
Тип інсульту: - ішемічний - геморагічний	147 (92,4%) 13 (7,6%)
TOAST-класифікація ішемічних інсультів: - атеросклеротичний - кардіоемболічний - лакунарний - криптогенний - інша відома причина	 67 (45,6%) 31 (21,1%) 35 (23,8%) 13 (8,8%) 1 (0,7%)
NIHSS при госпіталізації: - легкого ступеня (1-8 балів) - помірного ступеня (9-12 балів) - тяжкого ступеня (13-15 балів) - вкрай тяжкого ступеня (> 15 балів)	 60 (37,7%) 40 (25,2%) 21 (13,2%) 8 (23,9%)
Індекс Бартеля (виписка): - важка інвалідизація (0-45 балів) - помірна інвалідизація (46-75 балів) - мінімальна інвалідизація (76-100 балів)	 47 (29,6%) 34 (21,4%) 78 (49,1%)
(MMSE < 26) (виписка)	88 (54,3%)
mRS (вступ): - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6	 0 (0%) 2 (1,3%) 12 (7,6%) 27 (17,1%) 69 (43,7%) 48 (30,4%) 0 (0%)

Продовження таблиці 1.

mRS (виписка): - 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6	 3 (1,9%) 43 (27,2%) 29 (18,4%) 32 (20,3%) 44 (27,8%) 7 (4,4%) 0 (0%

Таблиця 2. МРТ-характеристики.

Загальний ступінь тяжкості ЗМСМ: - 0 - 1 - 2 - 3	 29 (26,9%) 43 (39,8%) 19 (17,6%) 17 (15,7%)
Ступінь лейкоареозу за шкалою Fazekas: - відсутній (0) - легкого ступеня (1) - помірного ступеня (2) - тяжкого ступеня (3)	 6 (5,6%) 18 (16,7%) 42 (42,6%) 38 (35,2%)
Глибокий лейкоареоз за шкалою Fazekas: - відсутній (0) - легкого ступеня (1) - помірного ступеня (2) - тяжкого ступеня (3)	 18 (18,2%) 54 (54,5%) 23 (23,2%) 4 (4%)
Тип лейкоареозу: - перивентрикулярний - глибокий - зливний - перивентрикулярний з глибоким - зливний з глибоким	 29 (28,2%) 1 (0,6%) 0 (0%) 48 (46,6%) 25 (24,3%)
Форма лейкоареозу: - гладка - неправильна	 49 (47,6%) 54 (52,4%)
Форма глибокого лейкоареозу: - точкова - еліпсоїдна	 50 (60,2%) 33 (39,8%)
РПВП БЯ: - першого ступеня - другого ступеня - третього ступеня - четвертого ступеня	 39 (36,1%) 59 (54,6) 10 (9,3%) 0 (0%)
РПВП СК: - відсутні - першого ступеня - другого ступеня - третього ступеня - четвертого ступеня	 1 (0,9%) 10 (9,3) (36,1%) 54 (50%) 4 (3,7%)
Загальний ступінь тяжкості РПВП (0-8): - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8	 1 (0,9%) 7 (6,5%) 21 (19,4%) 32 (29,6%) 37 (34,3%) 8 (7,4%) 2 (1,9%) 0 (0%)
Наявність лакун: - так - ні	33 (31,7%) 71 (68,3%)
Глобальна кортикальна атрофія: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3)	 18 (16,8%) 53 (49,5%) 19 (17,8%) 17 (15,9)

Продовження таблиці 2.

Центральна атрофія: - відсутня (0) - помірна (1) - виражена (2)	 63 (60,6%) 35 (33,7%) 6 (5,8%)
Загальний ступінь атрофії: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3) - вкрай тяжка (4)	 17 (16,3%) 40 (38,5%) 25 (24%) 18 (17,3%) 4 (3,8%)
Атрофія Шелтенса: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3)	 51 (47,7%) 41 (38,3%) 7 (6,5%) 8 (7,5%)
Атрофія передклину Коедам: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3)	 53 (49,5%) 36 (33,6%) 15 (14%) 3 (2,8%)
Тип атрофії: - кіркова - центральна - змішана	 60 (69%) 1 (1,1%) 26 (29,9%

Таблиця 3. СКТ-характеристики.

Загальний ступінь тяжкості ЗМСМ без атрофії: - 0 - 1 - 2	 62 (57,4%) 35 (32,4%) 11 (10,2%)
Загальний ступінь тяжкості ЗМСМ з атрофією: - 0 - 1 - 2 - 3	 57 (52,8%) 35 (32,4%) 14 (13%) 5 (4,6%)
Ступінь лейкоареозу за шкалою Fazekas: - відсутній (0) - легкого ступеня (1) - помірного ступеня (2) - тяжкого ступеня (3)	 4 (3,6%) 22 (20%) 45 (40,9%) 39 (30,5%)
Тип лейкоареозу: - перивентрикулярний - глибокий - зливний - перивентрикулярний з глибоким - зливний з глибоким	 67 (63,2%) 1 (0,9%) 22 (20,8%) 10 (9,4%) 6 (5,7%)
Форма лейкоареозу: - гладка - неправильна	79 (75,2%) 26 (24,8%)
Наявність лакун: - так - ні	19 (18,4%) 84 (81,6%)
Кіркова атрофія: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3)	 35 (32,1%) 43 (39,4%) 17 (15,6%) 14 (12,8%)
Центральна атрофія: - відсутня (0) - помірна (1) - виражена (2)	 61 (56,5%) 40 (37%) 7 (6,5%)
Загальний ступінь атрофії: - відсутня (0) - помірна (1) - середня (2) - виражена (3) - вкрай тяжка (4)	 31 (28,4%) 28 (25,7%) 32 (29,4%) 15 (13,8%) 3 (2,8%)

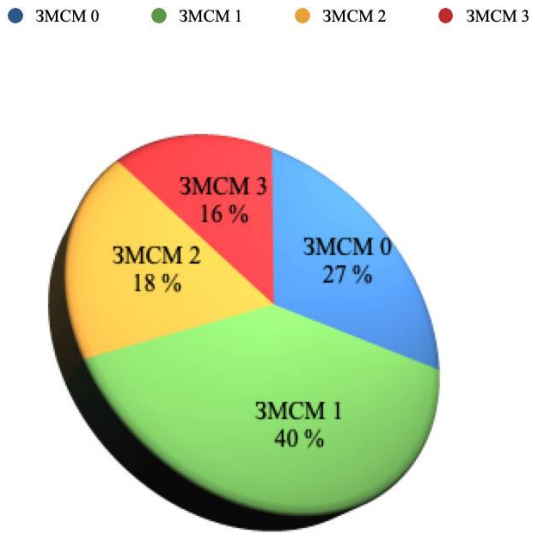


Рис. 1. Поширеність ЗМСМ у популяції хворих на мозковий інсульт за ступенем тяжкості.

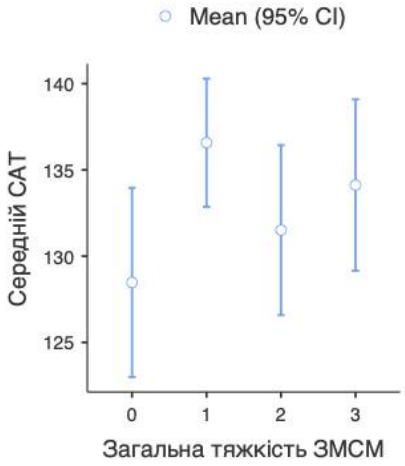


Рис. 2. Розподіл середнього систолічного АТ при різному ступеню тяжкості ЗМСМ.

був достовірно нижчим у групі хворих з відсутністю явних ознак ЗМСМ (ЗМСМ 0), ніж у групах із ЗМСМ 1-3 ступеню тяжкоті (128,48 - 136,58 - 131,51 - 134,12, p=0,048). Але ми не виявили достовірної різниці між показниками середнього систолічного АТ між групами ЗМСМ 1 - ЗМСМ 2 - ЗМСМ 3 (рис. 2). Така ж тенденція спостерігалась при аналізі середнього діастолічного АТ (79,27 - 83,11-80,46, 81,53, p=0,044). Ми виявили позитивний кореляційний зв'язок між середнім систолічним АТ та ступенем лейкоареозу за шкалою Фазекас (r=0,3, p=0,004), між СДСАТ та ступенем лейкоареозу за шкалою Фазекас (r=0,3, p=0,04), зауважимо, що вищезгадані асоціації характерні як для МРТ, так і для КТ. Був виявлений зв'язок між середнім систолічним АТ та РПВП БЯ (r=0,3, p<0,001), між середнім діастолічним АТ та РПВП БЯ (r=0,3, p=0,003), між загальною тяжкістю РПВП та середнім систолічним і діастолічним АТ (r=0,2, p<0,028, r=0,2, p<0,032 відповідно). Загальна тяжкість ЗМСМ за

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

даними СКТ (враховуючи атрофію, так і без неї) корелювала із середнім систолічним АТ (r=0,3, p=0,018, r=0,3, p=0,003 відповідно).

Обговорення

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що безпосередньо рівень систолічного та діастолічного АТ впливають на розвиток патології мілких судин мозку, так і окремі параметри варіабельності АТ пов'язані з відповідними патологічними змінами. Проте не усі ознаки ЗМСМ асоціювалися зі змінами артеріального тиску, що говорить про різноманітність патогенетичних ланок ЗМСМ та вимагає більш диференційованого підходу. Так, РПВП лише на рівні базальних ядер корелювали зі змінами АТ, на відміну від РПВП субкортикального регіону, що наштовхує на можливість диференціації гіпертензивного артеріолосклерозу від інших форм ЗМСМ, як бета-амілоїдної ангіопатії. Безпосередньо мозкова атрофія з різними її підтипами не мала достовірної залежності від характеристик АТ, на відміну від показника загальної тяжкості ЗМСМ, який включав мозкову атрофію, що вказує на існування більш широкого спектру змін, що призводять до атрофії мозку, до прикладу - нейродегенеративних. Найсуттєвіші наслідки змін артеріального тиску та його варіабельності на головний мозок проявлялися у формі гіперінтенсивності білої речовини. Відповідний зв'язок можна трактувати порушенням властивостей судинної стінки, погіршенням функції гемато-енцефалічного бар'єру внаслідок гіпертензії та підвищеної варіабельності як систолічного, так і діастолічного АТ, зривами процесів церебральної ауторегуляції кровообігу, що призводить до гіпоперфузії мозкових зон, збіднених колатеральним кровообігом у ділянках пенетруючих мілких судин, як наслідок - ішемія та поступове руйнування білої речовини, що виглядає як лейкоареоз на МРТ та СКТ [14]. Цікаво, що наявність лакун не корелювала із жодним показником варіабельності АТ. Це можна поясними декількома припущеннями. Визначення лакуни включає як недавній лакунарний ішемічний інсульт, так і наслідок перенесених у минулому ішемічних лакунарних інфарктів, так і мікровиливів (як наслідок бета-амілоїдної мікроангіопатії) [13], що наштовхує на думку про різноманітність патогенетичних ланок, де гіпертензія не завжди може бути ключовим фактором. До того ж сучасні погляди на патогенез лакун вказують на підлягаючі багаточисленні системні причини їх розвитку [13]. До того ж кардіоемболізм може призвести до формування лакунарних інсультів і лакун, як і прийом антитромботиків [15]. Отже, у питаннях походження лакун необхідна більш детальна клінічна, лабораторна та нейровізуалізаційна стратифікація факторів ризику та їх аналіз.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Артеріальний тиск та його варіабельність вносять вагомий вплив у розвиток ЗМСМ, при чому лейкоареоз має найбільшу залежність, що вказує на основний причинно-наслідковий механізм його виникнення. Інші ознаки ЗМСМ, як наявність лакун, розширення периваскулярних просторів та мозкова атрофія не завжди показують пряму залежність від АТ, що створює підґрунтя для більш широкого та детального пошуку їх факторів ризику.

У даному дослідженні не використовувались деякі показники АТ, як пульсовий тиск або розрахунок варіабельності за більш складними формулами, а також додаткові нерутинні режими МРТ, що могло б пролити світло на певні деталі. У подальшому необхідно використовувати більш високопольні та передові методи нейровізуалізації, а також звернути увагу на системні механізми формування ознак ЗМСМ.

Список посилань - References

[1] Cuadrado-Godia, E., Dwivedi, P., Sharma, S., Ois Santiago, A., Roquer Gonzalez, J., Balcells, M., … & Suri, J. S. (2018). Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of stroke,* 20(3), 302-320. https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922

[2] Del Bene, A., Makin, S. D., Doubal, F. N., Inzitari, D., & Wardlaw, J. M. (2013). Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location. *Stroke,* 44(11), 3000-3006. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002227

[3] Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR. *American journal of roentgenology,* 149(2), 351-356. https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351

[4] Ghaznawi, R., Geerlings, M. I., Jaarsma-Coes, M., Hendrikse, J., & de Bresser, J. (2021). Association of White Matter Hyperintensity Markers on MRI and Long-term Risk of Mortality and Ischemic Stroke: The SMART-MR Study. *Neurology*, 96(17), e2172-e2183. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011827

[5] Ghaznawi, R., Geerlings, M. I., Jaarsma-Coes, M. G., Zwartbol, M. H., Kuijf, H. J., van der Graaf, Y., … & de Bresser, J. (2019). The association between lacunes and white matter hyperintensity features on MRI: The SMART-MR study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 39(12), 2486-2496. https://doi.org/10.1177/0271678X18800463

[6] Kerkhofs, D., Wong, S. M., Zhang, E., Staals, J., Jansen, J., van Oostenbrugge, R. J., & Backes, W. H. (2021). Baseline Blood-Brain Barrier Leakage and Longitudinal Microstructural Tissue Damage in the Periphery of White Matter Hyperintensities. *Neurology,* 96(17), e2192-e2200. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011783

[7] Klarenbeek, P., van Oostenbrugge, R. J., Rouhl, R. P., Knottnerus, I. L., & Staals, J. (2013). Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke,* 44(11), 2995-2999. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002545

[8] Litak, J., Mazurek, M., Kulesza, B., Szmygin, P., Litak, J., Kamieniak, P., & Grochowski, C. (2020). Cerebral Small Vessel Disease. *International journal of molecular sciences,* 21(24),

9729. https://doi.org/10.3390/ijms21249729
[9] Ma, Y., Song, A., Viswanathan, A., Blacker, D., Vernooij, M. W., Hofman, A., & Papatheodorou, S. (2020). Blood Pressure Variability and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Stroke,* 51(1), 82-89. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026739
[10] Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet. Neurology,* 9(7), 689-701. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6
[11] Potter, G. M., Chappell, F. M., Morris, Z., & Wardlaw, J. M. (2015). Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovascular diseases* (Basel, Switzerland), 39(3-4), 224-231. https://doi.org/10.1159/000375153
[12] Sato, S., Delcourt, C., Heeley, E., Arima, H., Zhang, S., Al-Shahi Salman, R., ... & Anderson, C. S. (2016). Significance of Cerebral Small-Vessel Disease in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke,* 47(3), 701-707. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012147
[13] Regenhardt, R. W., Das, A. S., Lo, E. H., & Caplan, L. R. (2018). Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA neurology,* 75(10), 1273-1281. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1073
[14] Wahlund, L. O., Westman, E., van Westen, D., Wallin, A., Shams, S., Cavallin, L., & Larsson, E. M. (2017). Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. *Insights into imaging,* 8(1), 79-90. https://doi.org/10.1007/s13244-016-0521-6
[15] Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., ... & Greenberg, S. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The *Lancet. Neurology,* 12(8), 822-838. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8

CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE AND BLOOD PRESSURE VARIABILITY

Bartiuk R. S.

Annotation. *Cerebral small vessel disease (CSVD) contributes up to about 25% of strokes and is the second most common cause of dementia and cognitive decline. Hypertensive arteriolosclerosis is the leading cause of CSVD, hence understanding its relationships with blood pressure changes, including blood pressure variability (BPV), is crucial. The aim of the research was to find out relationships between blood pressure parameters and such MRI-features of CSVD, as white matter hyperintensity (WMH), lacunes, perivascular spaces (PVS), brain atrophy in acute-stroke patients during hospitalization time. 160 participants enrolled in our study (56,3% were male, average age - 61,05±10,95, hospitalization time - 10,46 days). Statistical analysis was performed in the GNU Project software packages (2020). GNU PSPP (Version 1.4.1) [Computer Software]. Free Software Foundation. Boston, MA and The jamovi project (2021). Jamovi (Version 2.0) [Computer Software]. MRI was assessed according to "STRIVE" guidelines for cerebral vessel disease. We measured such BP parameters as mean systolic BP, mean diastolic BP, standard deviation and coefficient of variability for both systolic and diastolic BP. A moderate positive correlation was found between systolic BP variability and WMH severity (r=0.3, p=0.03). There was also a tendency for association between systolic BP variability and enlarged PVS at the basal ganglia level, but it was not significant (p=0.09). There was also a significant relationship between mean systolic BP and WMH severity (r=0.3, p<0.005), mean systolic BP and enlarged PVS at the basal ganglia level (r=0.3, p<0.01), mean systolic BP and total CSVD burden (r=0.3, p<0.005). Systolic BP and its variability are associated with WMH and enlarged PVS, which may provide valuable diagnostic and prognostic data about subtypes of CSVD and the consequences of vascular damage to the brain. Systolic BP variability targeting might be beneficial for prevention of CSVD progression.*

Keywords: *cerebral small vessel disease, blood pressure variability, arteriolosclerosis, MRI.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-11
УДК: 616.127-005.8-036.12:616.379.008.64]-078

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПРОТЯГОМ 6 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Фельдман Д. А.
Харківський національний медичний університет (просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 610000)

Відповідальний за листування:
e-mail: *f.d.a.diana@gmail.com*

Статтю отримано 07 грудня 2021 р.; прийнято до друку 05 лютого 2022 р.

Анотація. *Гіперглікемія ускладнює перебіг гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та асоціюється з його несприятливим прогнозом. Мета роботи - проаналізувати динаміку показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження. У дослідженні брали участь 120 хворих: 1 група - хворі на ГІМ з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу (n=70), 2 група - хворі на ГІМ (n=50) та 20 осіб, які склали контрольну групу. Усім хворим проводили загальні інструментальні та клінічні обстеження. З використанням програмного пакету "Statistica 6,0" (США) була проведена статистична обробка результатів з розрахунком: M±m, вірогідності й рівню достовірності (p) для порівняння вибірок. Аналіз незалежних вибірок, що не підлягали законам Гаусівського розподілу, відбувався за допомогою U-критерія Манна-Уітні. Коефіцієнт кореляції (r) використовували, щоб оцінити ступінь взаємозв'язку між вибірками. Середній рівень глюкози натщесерце у хворих 1-ої групи становив 17,48±6,78 ммоль/л; 2-ої - 5,57±0,84 ммоль/л; у контрольній групі - 4,64±0,67 ммоль/л; (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,0001). Середній рівень інсуліну у хворих 1-ої групи становив 36,19±3,5 мкОД/мл; 2-ої - 16,08±5,08 мкОД/мл; у контрольній групі - 8,77±0,52 мкОД/мл (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,001). Середній рівень гліколізованого гемоглобіну у пацієнтів 1-ої групи становив 8,58±0,95 мкмоль фруктози/гНb; 2-ої - 5,6±0,2 мкмоль фруктози/гНb, у контрольній групі - 5,4±0,33 мкмоль фруктози/гНb (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,05). Значення індексу HOMA у хворих 1-ої групи дорівнювало - 30,39±13,33; 2-ої - 3,89±1,39, у контрольній групі - 1,81±0,27 (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,05). При повторному вимірюванні через 6 місяців дані показники були достовірно нижчими, зберігалися достовірно вищі рівні показників вуглеводного обміну у хворих при наявності ЦД 2 типу. Таким чином, показники вуглеводного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда були достовірно вищими при наявності супутнього цукрового діабету 2 типу, що свідчить про наявність інсулінорезистентності, гіперінсулінемії та стресового характеру гіперглікемії на тлі коронарної події. Через 6 місяців вищезазначені показники в обох групах були достовірно нижчими, зберігалася пряма залежність від наявності цукрового діабету 2 типу та його ступеня.*

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарду, цукровий діабет 2 типу, показники вуглеводного обміну.*

Вступ

На сьогоднішній день, гострий інфаркт міокарда (ГІМ) зберігає своє лідируюче місце серед поширених захворювань у світі, призводячи до високого ризику фатальних ускладнень та являючись гострою формою ішемічної хвороби серця (ІХС).

У 2021 році в Україні смертність від хвороб системи кровообігу посіла перше місце від усіх причин, що мали летальний наслідок, та склала 60,35% (392 328 осіб). З них, від ІХС померло 274 223 людини (42,19%) [11].

Захворюваність на ГІМ в Україні становить 115,9 на 100 тисяч населення та за прогнозом дослідників цей показник зросте до 143,7 на 100 тисяч осіб у 2025 році [12].

Доведено, що коморбідна патологія ускладнює перебіг ГІМ, особливо гіперглікемія, що часто супроводжує ГІМ та асоціюється з несприятливим прогнозом [1].

Гемодинамічні зміни, спричинені ГІМ, можуть бути посилені цукровим діабетом (ЦД) через його шкідливий вплив на розмір інфаркту та скоротливу функцію неінфарктної області серця.

Глюкоза негативно впливає на міокард та ендотелій судин, активуючи перекисне окислення ліпідів на тлі гіперглікемії, підвищує кількість запальних цитокінів та агрегацію тромбоцитів [4].

Визначено, що гостра серцева недостатність при госпіталізації асоціюється з вищим рівнем глікемії, що дали змогу вважати гіперглікемію незалежним фактором ризику гострої серцевої недостатності [2, 6].

Пацієнти з ЦД 2 типу мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи ГІМ, гостре порушення мозкового кровообігу та захворювання периферичних судин [7].

Гіперглікемія тісно пов'язана з вищим показником ризику GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у пацієнтів з ГІМ з підйомом сегмента ST, являючись незалежним фактором ризику та маючи високу прогностичну цінність щодо розвитку серйозних серцево-судинних подій протягом 1 року спостереження після ГІМ [9].

ЦД 2 типу є фактором ризику смертності після перенесеного ГІМ [8].

A. Goyal et al. провели дослідження "CARDINAL" та довели, що хворі на ГІМ з гіперглікемією при госпіталізації та гіперглікемією натще на другу добу захворюван-

ня, мають у 3 рази більший ризик смерті, ніж пацієнти з нормальним рівнем глікемії [5].

На сьогоднішній день, одним з актуальних питань, що постають на перетині кардіології й ендокринології є питання поєднаного перебігу ГІМ та ЦД, що представляє серйозну медико-соціальну значущість [3].

Мета роботи - проаналізувати динаміку показників вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження.

Матеріали та методи

У даному дослідженні брали участь 120 хворих: 50% чоловіків (60) та 50% жінок (60); середній вік - 66,35±0,91 років ($p<0,05$). Усі обстежувані були розподілені на 2 групи: 1 група - хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 (n=70), 2 група - хворі на ГІМ (n=50). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Пацієнти, які входили до складу 1-ої групи, були розподілені на 3 підгрупи за ступенем важкості ЦД 2 типу: 5 пацієнтів мали легку форму, 30 - середньоважку, 35 - важку.

Обстеження пацієнтів проводили у м. Харкові, на базі 2-х лікувальних закладів: комунального некомерційного підприємства "Міська клінічна лікарня №27" Харківської міської ради (кардіологічне відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда) та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії "Центр охорони здоров'я" Акціонерного товариства "Українська залізниця" (1-е кардіологічне відділення).

Діагнози встановлювали згідно з чинними наказами Міністерства охорони здоров'я України та світу. Діагноз "ГІМ" було встановлено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року "Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST" ", та наказу Міністерства охорони здоров'я України №1957 від 15.09.2021 року "Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної кардіореабілітації "Гострий коронарний синдром без елевації ST" ".

Діагноз "ЦД 2 типу" було встановлено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я №1118 від 21.12.2012 року "Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим із цукровим діабетом 2-го типу".

Усім хворим проводили загальні інструментальні та клінічні обстеження: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глюкоза крові натщесерце, глікозильований гемоглобін, інсулін, індекс HOMA, ліпідний профіль крові, креатинін, ЕКГ у динаміці, ехокардіографія серця.

Умовою проведення даного дослідження було чітке дотримування основних положень "Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини", затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі пацієнти, які входили до складу 1-ої та 2-ої груп, а також особи, які входили до складу контрольної групи, були ознайомлені з цілями, матеріалами та методами даного дослідження, організаційними питаннями щодо нього та підписали інформовану згоду щодо цього. Була забезпечена повна анонімність кожному пацієнту.

З використанням програмного пакету StatSoft Inc США - "Statistica 6,0" була проведена статистична обробка результатів дослідження. Була використана стандартна програма кореляційного аналізу з розрахунком: M±m, вірогідності й рівню достовірності (p) для порівняння вибірок. Аналіз незалежних вибірок, що не підлягали законам Гаусівського розподілу, відбувався за допомогою U-критерія Манна-Уітні. Коефіцієнт кореляції (r) використовували, щоб оцінити ступінь взаємозв'язку між вибірками.

Робота виконана в рамках НДР "Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями" (Державний реєстраційний номер 0120U102025).

Результати. Обговорення

Середній рівень глюкози натщесерце у хворих 1-ої групи становив 17,48±6,78 ммоль/л; 2-ої - 5,57±0,84 ммоль/л; у контрольній групі - 4,64±0,67 ммоль/л; ($p_{1,2}<0,00001$, $p_{1,3}<0,00001$, $p_{2,3}<0,0001$ (p_{1-2} - достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої груп; $p_{1,3}$ - достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної груп; $p_{2,3}$ - достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної груп)), що продемонстровано на рисунку 1.

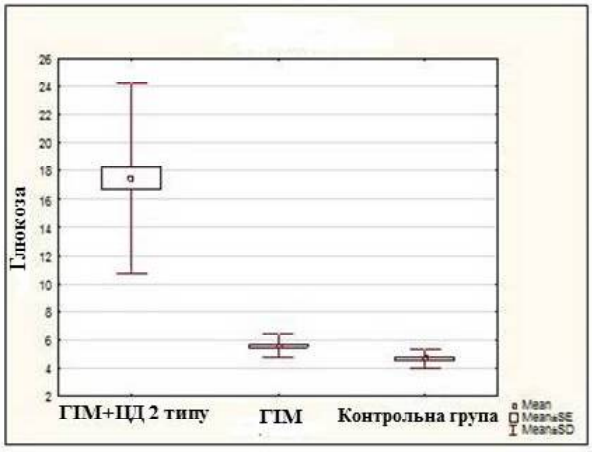


Рис. 1. Середні показники рівня глюкози (натщесерце) у хворих 1-ої, 2-ої та в контрольній групах.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

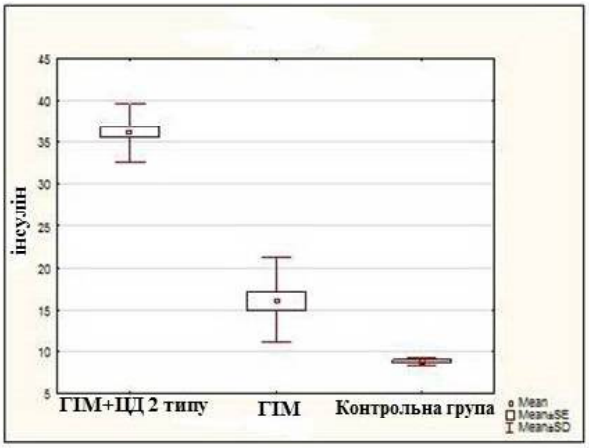


Рис. 2. Середні показники рівня інсуліну у хворих 1-ої, 2-ої та в контрольній групах.

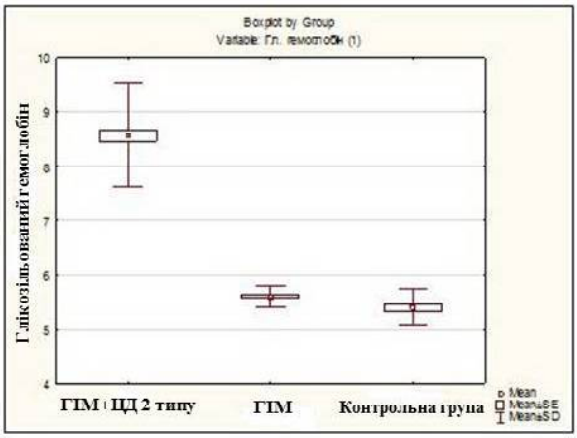


Рис. 3. Середні показники рівня глікозильованого гемоглобіну у хворих 1-ої, 2-ої та в контрольній групах.



Рис. 4. Середні показники рівня індексу HOMA у хворих 1-ої, 2-ої та в контрольній групах.

Середній рівень інсуліну у хворих 1-ої групи становив 36,19±3,5 мкОД/мл; 2-ої - 16,08±5,08 мкОД/мл; у контрольній групі - 8,77±0,52 мкОД/мл ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,001), що продемонстровано на рисунку 2.

При визначенні середнього рівня глікозильованого гемоглобіну було виявлено наступне: у пацієнтів на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу середній рівень даного показника становив 8,58±0,95 мкмоль фруктози/гHb; у пацієнтів з ізольованим ГІМ - 5,6±0,2 мкмоль фруктози/гHb; у контрольній групі - 5,4±0,33 мкмоль фруктози/гHb ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05), що продемонстровано на рисунку 3.

Значення індексу HOMA було достовірно вищим при наявності у хворих ЦД 2 типу в порівнянні з хворими без ЦД 2 типу та контрольною групою - 30,39±13,33; 3,89±1,39; 1,81±0,27; відповідно ($p_{1,2}$<0,00001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05), що продемонстровано на рисунку 4.

Дані показники вуглеводного обміну були підраховані за ступенями важкості ЦД 2 типу у хворих 1-ої групи.

Середній рівень глюкози у хворих з легкою формою ЦД 2 типу становив 7,83±0,21 ммоль/л; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 12,17±1,47 ммоль/л; з важкою формою ЦД 2 типу - 23,42±4,06 ммоль/л ($p_{1,2}$<0,001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05 ($p_{1,2}$ - достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та середньоважкою формами ЦД 2 типу; $p_{1,3}$ - достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з легкою та важкою формами ЦД 2 типу; $p_{2,3}$ - достовірність відмінностей між показниками хворих на ГІМ з середньоважкою та важкою формами ЦД 2 типу)).

Аналіз середніх рівнів інсуліну у хворих 1-ої групи продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 28,45±0,63 мкОД/мл; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 33,65±0,51 мкОД/мл; з важкою формою ЦД 2 типу - 39,24±0,45 мкОД/мл ($p_{1,2}$ <0,005, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05).

Середні рівні глікозильованого гемоглобіну у хворих 1-ої групи становили: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 6,88±0,1 мкмоль фруктози/гHb; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 7,85±0,09 мкмоль фруктози/гHb; з важкою формою ЦД 2 типу - 9,44±0,39 мкмоль фруктози/гHb ($p_{1,2}$<0,001, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05).

Аналіз середніх рівнів індексу HOMA у хворих, які входили до складу 1-ої групи продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 10,07±0,28 мкмоль фруктози/гHb; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 19,34±1,74 мкмоль фруктози/гHb; з важкою формою ЦД 2 типу - 41,94±6,79 мкмоль фруктози/гHb ($p_{1,2}$ <0,005, $p_{1,3}$<0,00001, $p_{2,3}$<0,05).

Показники вуглеводного обміну хворих 1-ої групи за ступенями ЦД 2 типу, зображені на рисунку 5.

Дані показники вуглеводного обміну були оцінені через 6 місяців після ГІМ у всіх обстежуваних хворих.

Середній рівень глюкози натщесерце через 6 місяців після ГІМ у хворих 1-ої групи становив 13,57±5,37 ммоль/л; 2-ої - 3,83±0,58 ммоль/л (p<0,005).

Середній рівень інсуліну через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих 1-ої групи становив 32,85±3,39 мкОД/мл; 2-ої - 15,24±4,57 мкОД/мл (p<0,005).

Середній рівень глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців після перенесеної коронарної події у 1-ої

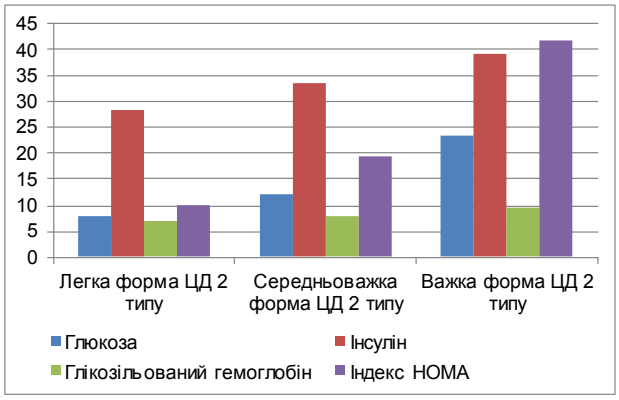


Рис. 5. Середні значення показників вуглеводного обміну у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу.

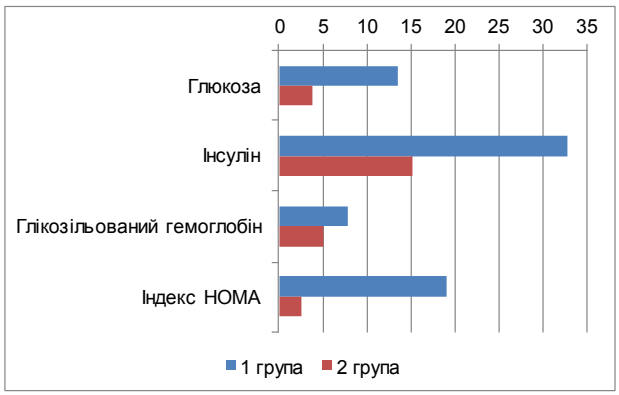


Рис. 6. Середні значення показників вуглеводного обміну у хворих 1-ої та 2-ої груп через 6 місяців після перенесеного ГІМ.

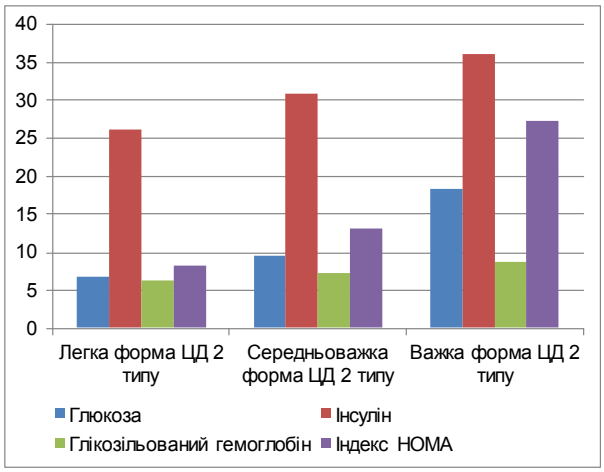


Рис. 7. Середні показники вуглеводного обміну через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих 1-ої групи за ступенями важкості ЦД 2 типу.

становив 7,88±0,87 мкмоль фруктози/гНb; 2-ої - 5,13±0,19 мкмоль фруктози/гНb (p_2<0,05).

Середній рівень індексу HOMA через 6 місяців після первинного обстеження у хворих 1-ої групи дорівнював 19,1±8,56; 2-ої - 2,56±0,79 (p<0,05).

Показники вуглеводного обміну через 6 місяців після перенесеного ГІМ продемонтровані на рисунку 6.

Дані показники вуглеводного обміну були підраховані за ступенями важкості ЦД 2 типу у хворих 1-ої групи через 6 місяців після перенесеного ГІМ.

Середній рівень глюкози через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих з легкою формою ЦД 2 типу становив 6,84±0,42 ммоль/л; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 9,62±1,41 ммоль/л; з важкою формою ЦД 2 типу - 18,32±3,81 ммоль/л ($p_{1,2}$ <0,05, $p_{1,3}$<0,05, $p_{2,3}$<0,05).

Аналіз середніх рівнів інсуліну через 6 місяців після первинної коронарної події у хворих 1-ої групи продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 26,17±0,95 мкОД/мл; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 30,89±0,42 мкОД/мл; з важкою формою ЦД 2 типу - 36,14±0,63 мкОД/мл ($p_{1,2}$ <0,05, $p_{1,3}$<0,05, $p_{2,3}$<0,05).

Середні рівні глікозильованого гемоглобіну через 6 місяців після первинного обстеження у хворих 1-ої групи дорівнювали: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 6,36±0,13 мкмоль фруктози/гНb; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 7,24±0,09 мкмоль фруктози/гНb; з важкою формою ЦД 2 типу - 8,71±0,38 мкмоль фруктози/гНb ($p_{1,2}$ <0,05, $p_{1,3}$<0,05, $p_{2,3}$<0,05).

Аналіз середніх рівнів індексу HOMA через 6 місяців після перенесеного ГІМ у хворих, які входили до складу 1-ої групи продемонстрував наступні результати: у хворих з легкою формою ЦД 2 типу - 8,2±1 мкмоль фруктози/гНb; з середньоважкою формою ЦД 2 типу - 13,08±2,07 мкмоль фруктози/гНb; з важкою формою ЦД 2 типу - 27,29±5,05 мкмоль фруктози/гНb ($p_{1,2}$ <0,05, $p_{1,3}$<0,05, $p_{2,3}$<0,05).

Показники вуглеводного обміну через 6 місяців після перенесеного ГІМ хворих 1-ої групи за ступенями ЦД 2 типу, зображені на рисунку 7.

У ході дослідження було порівняно показники вуглеводного профілю на першу добу ГІМ та через 6 місяців спостереження. Вищезазначені результати продемонстровані на таблицях 1, 2.

F. Schiele et al. (2006) досліджували зв'язок показників вуглеводного обміну у хворих на ГІМ з наявною гіперглікемією при надходженні до стаціонару (1 група) та без неї (2 група). Пацієнти 1-ої мали вищі середні показники вуглеводного обміну, що клінічно визначалося ускладненим перебігом коморбідної патології у вигляді ГІМ з супутнім ЦД 2 типу. Вищі показники вуглеводного обміну у даної групи хворих свідчили про високий ризик виникнення фатальних ускладнень. Показник ризику GRACE був нижчим у групі пацієнтів з нормальним рівнем глюкози в порівнянні з пацієнтами з гіперглікемією. Через 1 рік рівень смертності був вищим у групі хворих з гіперглікемією в порівнянні з пацієнтами з нормальним рівнем глюкози (18,8% та 6,1%, відповідно; p<0,01). Кореляційний зв'язок між глікемічним статусом і показником летальності був сильним (R=3,0) [10].

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

Таблиця 1. Динаміка показників вуглеводного обміну на 1 добу ГІМ та через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Показники	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу, n=70		Хворі на ізольований ГІМ, n=50		p-value
	1	2	3	4	
	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
Глюкоза крові, ммоль/л	17,48±6,78	13,57±5,37	5,57±0,84	3,83±0,58	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{1,4}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001
Інсулін крові, мкМО/мл	36,19±3,5	32,85±3,39	16,08±5,08	15,24±4,57	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{1,4}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/ гНb	8,58±0,95	7,88±0,87	5,6±0,2	5,13±0,19	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{1,4}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001
Індекс HOMA	30,39±13,3	19,1±8,56	3,89±1,39	2,56±0,79	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{1,4}$<0,00001 $p_{2,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001

Таблиця 2. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих 1-ої групи за ступенем важкості ЦД 2 типу на 1 добу ГІМ та через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Показники	Хворі з легкою формою ЦД 2 типу, n=5		Хворі з середньоважкою формою ЦД 2 типу, n=30		Хворі з важкою формою ЦД 2 типу, n=35		p-value
	1	2	3	4	5	6	
	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
Глюкоза крові, ммоль/л	7,83±0,21	6,84±0,42	12,17±1,47	9,62±1,41	23,42±4,06	18,32±3,81	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,3}$<0,05 $p_{1,5}$<0,05 $p_{2,4}$<0,05 $p_{2,6}$<0,05 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{3,5}$<0,05 $p_{4,6}$<0,05 $p_{5,6}$<0,00001
Інсулін крові, мкМО/мл	28,45±0,63	26,17±0,95	33,65±0,51	30,89±0,42	39,24±0,45	36,14±0,63	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,3}$<0,05 $p_{1,5}$<0,05 $p_{2,4}$<0,05 $p_{2,6}$<0,05 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{3,5}$<0,05 $p_{4,6}$<0,05 $p_{5,6}$<0,00001
Глікозильований гемоглобін, мкмоль фруктози/ гНb	6,88±0,1	6,36±0,13	7,85±0,09	7,24±0,09	9,44±0,39	8,71±0,38	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,3}$<0,05 $p_{1,5}$<0,05 $p_{2,4}$<0,05 $p_{2,6}$<0,05 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{3,5}$<0,05 $p_{4,6}$<0,05 $p_{5,6}$<0,00001

Продовження таблиці 2.

Показники	Хворі з легкою формою ЦД 2 типу, n=5		Хворі з середньоважкою формою ЦД 2 типу, n=30		Хворі з важкою формою ЦД 2 типу, n=35		p-value
	1	2	3	4	5	6	
	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1 доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
Індекс HOMA	10,07±0,28	8,2±1	19,34±1,74	13,08±2, 07	41,94±6,79	27,29±5,05	$p_{1,2}$>0,05 $p_{1,3}$<0,05 $p_{1,5}$<0,05 $p_{2,4}$<0,05 $p_{2,6}$<0,05 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{3,5}$<0,05 $p_{4,6}$<0,05 $p_{5,6}$<0,00001

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що показники вуглеводного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу були достовірно вищими, ніж у пацієнтів без супутньої патології, що свідчить про наявність інсулінорезистентності, гіперінсулінемії та стресового характеру гіперглікемії на тлі коронарної події.

2. Пацієнти з важкою формою цукрового діабету 2 типу мали достовірно вищі досліджувані показники, ніж пацієнти з легкою та середньоважкою формами цукрового діабету 2 типу, що відображає ступінь виразності наявних метаболічних розладів.

3. При повторному визначенні показників вуглеводного обміну була відмічена позитивна динаміка у вигляді достовірно нижчого рівня вищезазначених показників, що свідчить про відсутність стресового впливу гіперглікемії та адекватно підібрану цукорознижуючу терапію хворим на цукровий діабет 2 типу.

Згідно з вищезазначеним, актуальним для терапевтів, кардіологів, ендокринологів і лікарів інших спеціальностей залишається питання щодо корекції показників вуглеводного обміну для попередження ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда.

Доцільним є подальше вивчення динаміки показників вуглеводного обміну у хворих з метаболічними порушеннями, як маркерів ризику виникнення фатальних коронарних подій.

Список посилань - References

[1] Ametov, A. S., Pugovkina, Ya. V., & Chernikova, N. A. (2016). Управление гипергликемией при остром коронарном синдроме. Проблемы и решение [Management of hyperglycemia in acute coronary syndrome. Problems and solution]. *Медицинский совет - Medical advice*, 3, 98-105.

[2] Amr, A. Y., & Heba, M. E. (2017). Predictive Value Of Admission Blood Glucose Level In Patients With Acute Myocardial Infarction. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03164707

[3] Dedov, I. I., Shestakova, M. V., & Galstyan, G. R. (2015). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. *Сахарный диабет - Diabetes mellitus,* 18(1S), 1-112.

[4] Gormeli, K. N., Orak, M., & Ustundag, M. (2018). Relation between Stress Hyperglycemia and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *EJMO*, 2(3), 138-141. http://dx.doi.org/10.14744 / ejmo.2018.49469

[5] Goyal, A., Mahaffey, K., Garg, J., Nicolau, J. C., Hochman, J. S., Weaver, W. D., … & Granger, C. B. (2006). Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.,* 27(11), 1289-1297. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi884

[6] Kozhukhov, S. M., Parkhomenko, O. M., & Irkin, O. I. (2014). Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка: клініко-гемодинамічні, електрофізіологічні особливості та вплив на прогноз [Acute heart failure in patients with myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction: clinical and hemodynamic, electrophysiological features and impact on prognosis]. *Медицина невідкладних станів - Emergency medicine,* 3(58), 126-135.

[7] Moin, A. S., Nandakumar, M., Al-Qaissi, A., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Butler, A. E. (2021). Potential Biomarkers to Predict Acute Ischemic Stroke in Type 2 Diabetes. *Front Mol Biosci.,* 8, 744459. doi: 10.3389/fmolb.2021.744459

[8] Plakht, Y., Hirsch, Y. E., Shiyovich, A., Tailakh, M. A., Liberty, I. F., & Gilutz, H. (2021). Heterogenicity of diabetes as a risk factor for all-cause mortality after acute myocardial infarction: Age and sex impact. *Diabetes Res Clin Pract.*, 182, 109117. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109117

[9] Qin, Y., Qiao, Y., Wang, D., Tang, C., & Yan, G. (2022). Admission Hyperglycemia is Associated with Global Registry of Acute Coronary Events Score and Complications Following Acute Myocardial Infarction During 1-Year Follow-Up. *Angiology,* 73(2), 165-176. doi: 10.1177/00033197211039915

[10] Schiele, F., Descotes-Genon, V., Seronde, M. F., Blonde, M. C., Legalery, P., Meneveau, N., … & Bassand, J-P. (2006). Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med.*, 23(12), 1370-6. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.02000.x

[11] State Statistics Service of Ukraine. (2021). The number of deaths in Ukraine in 2021 (cause of death) [Кількість померлих в Україні в 2021 році (за причинами смерті)]. Retrieved from https://index.minfin.com.ua/ua/reference/people/deaths/2021/

[12] Terenda, N. O. (2015). Тенденції та прогноз поширеності стенокардії та інфаркту міокарда в Україні [Trends and

prognosis of angina and myocardial infarction in Ukraine]. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України - Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine,* 3 (65), 35-40.

DYNAMICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS DURING 6 MONTHS OF FOLLOW-UP

Feldman D. A.

Annotation. *Hyperglycemia complicates the course of acute myocardial infarction (AMI) and is associated with its unfavorable prognosis. The aim of the study was to analyze the dynamics of carbohydrate metabolism in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus during 6 months of follow-up. The study involved 120 patients: group 1 - patients with AMI with diabetes mellitus (DM) type 2 (n=70), group 2 - patients with AMI (n=50) and 20 people who made up the control group. All patients underwent general instrumental and clinical examinations. Statistical processing of the results was performed using the software package "Statistica 6.0" (USA) with calculation: M ± m, probability and level of reliability (p) for comparison of samples. The analysis of independent samples that were not subject to Gaussian distribution laws was performed using the Mann-Whitney U-test. The correlation coefficient (r) was used to estimate the degree of correlation between the samples. The average fasting glucose level in patients of group 1 was 17.48±6.78 mmol / l; 2nd - 5.57±0.84 mmol / l; in the control group - 4.64±0.67 mmol / l; (p_{1-2} <0.00001, p_{1-3} <0.00001, p_{2-3} <0.0001). The mean insulin level in patients of group 1 was 36.19±3.5 μIU / ml; 2nd - 16.08±5.08 μOD / ml; in the control group - 8.77±0.52 μOD / ml (p_{1-2} <0.00001, p_{1-3} <0.00001, p_{2-3} <0.001). The average level of glycosylated hemoglobin in patients of group 1 was 8.58±0.95 μmol of fructose / gHb; 2nd - 5.6±0.2 μmol fructose / gHb, in the control group - 5.4±0.33 ?mol fructose / gHb (p_{1-2} <0.00001, p_{1-3} <0.00001, p_{2-3}<0.05). The value of the HOMA index in patients of the 1st group was equal to - 30.39±13.33; 2nd - 3.89±1.39, in the control group - 1.81±0.27 (p_{1-2} <0.00001, p_{1-3} <0.00001, p_{2-3} <0.05). When re-measured after 6 months, these indicators were significantly lower, significantly higher levels of carbohydrate metabolism in patients with type 2 DM. Thus, the carbohydrate profile in patients with acute myocardial infarction was significantly higher in the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus, indicating the presence of insulin resistance, hyperinsulinemia and stress hyperglycemia on the background of a coronary event. After 6 months, the above indicators in both groups were significantly lower, there was a direct relationship with the presence of type 2 diabetes mellitus and its degree.*

Keywords: *acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, carbohydrate metabolism.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-12
УДК: 616.921.5:615.371

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРИПУ У ДІТЕЙ І СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ

Олійник В. С., Ющенко Л. О.
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *oleynikovi29@gmail.com*

Статтю отримано 17 грудня 2021 р.; прийнято до друку 20 січня 2022 р.

Анотація. *У сезон підвищення захворюваності на респіраторні захворювання в умовах пандемії COVID-19 актуальності набуває своєчасне виявлення випадків грипу та сучасні можливості профілактики даного захворювання. Метою стало вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу грипу у дітей в сезоні 2021/2022, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділеннях КНП Вінницької міської клінічної лікарні "Центр матері та дитини" за період грудень-лютий 2021-2022 років, а також провести аналіз сучасних можливостей специфічної профілактики даного захворювання. Для уточнення клінічних проявів грипу було обстежено 30 дітей. Для діагностики грипу А та В дітям був проведений мазок із слизової носа. Використовували імунохроматографічний метод, а саме cito-test ТОВ "Фармаско - Україна". Для виключення коронавірусної інфекції проведений швидкий антиген тест на коронавірус "SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test". Для вивчення охоплення вакцинацією проти грипу проводили аналіз карт профілактичних щеплень №063/о. Було встановлено, що у віковому аспекті досліджуваних переважали діти дошкільного віку (17 осіб - 56,7%), тоді як діти шкільного віку склали 43,3%. За медичною допомогою чверть дітей (26,6%) звернулись на першу добу хвороби, половина (56,6%) - на другу добу та решта (16,6%) - на третю добу. Діти з грипом скаржились переважно на озноб, головний біль, зниження апетиту, ломоту в суглобах і м'язах, але найбільше турбувала висока температура тіла, яка трималася до 3±0,8 днів. Середні цифри температури склали 39,52±0,58°С. Катаральні явища були у більшості пацієнтів (86,7%). При об'єктивному обстеженні виявляли ясний легеневий звук і везикулярне дихання. У 70% дітей не було визначено суттєвих змін у загальному аналізі крові. Дітям призначали специфічну та симптоматичну терапію. З даних карти профілактичних щеплень №063/о стало відомо, що нікому з госпіталізованих дітей не була проведена специфічна профілактика проти грипу, хоча вакцинація залишається найкращим способом захисту проти грипу та має величезне значення, особливо в умовах пандемії COVID-19. Присутні в Україні інактивовані чотирьохвалентні вакцини забезпечують надійний захист від грипу та є абсолютно безпечними.*
Ключові слова: *грип, діти, вакцинація, профілактика.*

Вступ

Справжнім випробуванням для людства є життя в епоху пандемії. Але навіть циркуляція вірусу SARS-CoV-2 не зменшує актуальності захворюваності на грип у сезоні 2021-2022 рр. Щороку на грип хворіє 5-15% населення, у світі реєструється 3-5 млн випадків захворювання у тяжкій формі, тоді як смертність від грипу становить близько 650 000 випадків [31]. Найбільша захворюваність спостерігається серед дитячої популяції. Середні значення захворюваності за віковими групами склали 9,3% для дітей віком 0-17 років, 8,8% - для дорослих віком 18-64 років та 3,9% - для дорослих у віці 65 років та старших. Це означає, що в дітей віком до 18 років ймовірність розвитку симптоматичної інфекції грипу більш, ніж у два рази вища, ніж у дорослих у віці 65 років і старше [8].

За даними ВООЗ, кількість виявлених у Європейському регіоні випадків грипу за останні два тижні грудня 2021 року перевищила порогові значення, що свідчить про початок епідемії сезонного грипу. Слід зазначити, що в умовах "подвійної епідемії" заклади охорони здоров'я мають велике навантаження і працюють на межі своїх можливостей [31].

Спектр клінічних проявів при грипі різноманітний - від лихоманки, кашлю, ломоти в тілі та головного болю до тяжкого перебігу вірусної пневмонії, яка може ускладнюватися вторинною бактеріальною інфекцією та загостренням наявних хронічних станів [28].

За даними МОЗ важкість перебігу грипу залежить від наступних факторів: імунітету людини; наявності будь-якого іншого захворювання; певних генетичних особливостей організму; штаму вірусу та вторинних бактеріальних інфекцій, які можуть виникати як ускладнення після інфікування зазначеним вірусом [19].

Всесвітня організація охорони здоров'я наголошує на важливості щорічної вакцинації проти грипу. Адже щеплення від грипу зменшує ризик захворіти, ризик розвитку серйозних ускладнень, госпіталізації та смерті. Одне щеплення захищає впродовж усього сезону грипу від найбільш розповсюджених і небезпечних штамів [29].

Попередній сезон 2020-2021 рр. був особливим, оскільки випадків захворюваності на грип майже не спостерігалося. Це можна пояснити значними карантинними обмеженнями та дотриманням санітарних норм [10].

Цьогоріч ВООЗ прогнозує циркуляцію таких вірусів грипу: вірус, подібний A/Victoria/2570/2019(H1N1)pdm09; вірус, подібний A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2); вірус, подібний B/Washington/02/2019 (лінія B Victoria); вірус, подібний B/Phuket/3073/2013 (лінія B/Yamagata) [22].

©Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Отже, грип не втрачає своєї актуальності, оскільки є поширеним вірусом, чия здатність змінювати свою генетичну структуру дозволяє викликати захворювання масштабу пандемії [24].

Саме тому для лікарів і науковців є цікавим вивчення особливостей перебігу, сучасних можливостей діагностики та специфічної профілактики даного захворювання.

Мета - визначити клініко-лабораторні особливості перебігу грипу у дітей в сезоні 2021/2022 рр., які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділеннях КНПВ Міської клінічної лікарні "Центр матері та дитини" за період грудень-лютий 2021-2022 років, а також провести аналіз сучасних можливостей специфічної профілактики даного захворювання.

Матеріали та методи

Проведено аналіз 30-ти клінічних випадків захворювань на грип дітей віком 3-17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділеннях КНПВ Міської клінічної лікарні "Центр матері та дитини" за період грудень-лютий 2021-2022 р. Усім дітям проведені загальноклінічні та лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, рентгенографія органів грудної клітки, ЕКГ та інші за показами).

Для діагностики грипу А та В дітям був проведений мазок із слизової носа. Використовували імунохроматографічний метод, а саме cito-test ТОВ "Фармаско - Україна". Мазок із слизової носа був проведений згідно інструкції. Стерильний тампон вводився в ніздрю і торкаючись стінок носа робились обертальні рухи, щоб взяти максимальну кількість клітин, а не тільки слиз. Після цього розташовували тампон у флаконі, перемішуючи рідину тампоном. Далі рідина з флакону наносилась на віконце тест-касети. Через 10 хвилин оцінювався результат. Якщо у віконці результату з'являлась тільки зелена лінія - тест негативний. Зелена та червона лінії - позитивний (грип А), зелена та блакитні лінії - грип В. За відсутності контрольної лінії, а також при невірній техніці виконання тесту, результат вважався недійсним. Для виключення коронавірусної інфекції проведений швидкий антиген тест на коронавірус "SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test".

У двох з обстежених дітей діагноз грипу був підтверджений, а також одночасно виключені інші можливі вірусні хвороби, за допомогою високочутливого неінвазивного імунохроматографічного комбінованого діагностичного тесту для якісного виявлення вірусних антигенів: нуклеокапсидного білкового антигену вірусу SARS-CoV-2, вірусів грипу типу А та В, респіраторного аденовірусу, респіраторно-синцитіального вірусу у мазках з носоглотки людини. Використання тестів цього типу з діагностичною метою дозволено Всесвітньою організацією охорони здоров'я (11.09.2020) та Міністерством охорони здоров'я України (18.09.2020) для попереднього скринінгового обстеження. Тест верифіковано Київським обласним лабораторним центром Міністерства охорони здоров'я України (протокол від 7.12.2020 р.)

Для вивчення охоплення вакцинацією проти грипу проводили аналіз карти профілактичних щеплень №063/о.

Проведений аналіз літератури та сучасних рекомендацій всесвітніх організацій.

Результати. Обговорення

У результаті аналізу 30-ти клінічних випадків захворювань дітей, хворих на грип А (грип В не був виявлений), було встановлено, що у віковому аспекті досліджуваних переважали діти дошкільного віку (17 осіб - 56,7%), тоді як діти шкільного віку склали 43,3%. Хлопчиків та дівчаток серед хворих була практично однакова кількість. На момент госпіталізації загальний стан в усіх дітей був середнього ступеню важкості. За медичною допомогою чверть дітей (26,6%) звернулись на першу добу хвороби, половина (56,6%) - на другу добу і на третю добу - 5 дітей (16,6%). Переважна більшість хворих (19 дітей - 63,3%) була госпіталізована за направленням КШМД, 7 дітей (23,3%) - за самозверненням і 4 дитини (13,3%) були направленні сімейними лікарями. Основні скарги: озноб, головний біль, відмова від їжі, ломота в суглобах і м'язах, але найбільше турбувала висока температура тіла, яка трималася до 3±0,8 днів. Середні цифри температури склали 39,52±0,58°С. Також у пацієнтів (14 дітей - 46,6%) спостерігали сухий кашель, нежить (12 осіб - 40%), у 16 осіб (53,3%) відмічали гіперемію дужок і задньої стінки глотки. У частини дітей (4 осіб - 13,3%) катаральні явища були відсутні взагалі.

При об'єктивному обстеженні перкуторно над легенями виявили ясний легеневий звук, аускультативно вислуховували везикулярне дихання.

За даними загального аналізу крові у 17 (56,7%) дітей спостерігали збільшення ШОЕ, середнє значення якого склало 20,25±8,27 мм/год. Тоді як у 13 (43,3%) дітей ШОЕ було в межах норми (6,69±1,65). Лейкопенія була діагностована у 7 (23,33%) пацієнтів, тільки 2 дітей (6,6%) мали лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво, у решти пацієнтів не було виявлено суттєвих змін у загальному аналізі крові. Дітям призначали специфічну противірусну (озельтамівір протягом 5 діб у вікових дозах) та симптоматичну терапію.

З анамнезу стало відомо, що нікому з госпіталізованих дітей не була проведена специфічна профілактика проти грипу.

Вакцинації проти грипу немає у національному календарі щеплень, оскільки вона відноситься до рекомендованих вакцин. Її закуповують громадяни, підприємства або за рахунок місцевого бюджету [19]. Наприклад, у Вінниці створена програма вакцинації "Стоп грип". Щеплення від грипу можливе за півціни за попереднім записом у сімейного лікаря. Дітей з інвалідністю, дітей-

сиріт і дітей, позбавлених батьківського піклування, вакцинують безкоштовно [26].

Значно спростив доступ українців до щеплень від сезонного грипу пілотний проект, запроваджений восени 2021 року в аптеках столиці та великих містах. Купуючи вакцину, громадяни могли отримати щеплення одразу в аптеці [18].

Центри з профілактики та контролю захворювань (CDC) рекомендують використовувати будь-яку ліцензовану вакцину проти грипу відповідно до віку протягом сезону грипу 2021-2022 років. За даними CDC виділяють наступні фактори, пов'язані з віком та станом здоров'я, які підвищують ризик серйозних ускладнень від грипу:

- дорослі 65 років і старше,
- діти до 2 років,
- бронхіальна астма,
- неврологічні стани та стани розладу нервової системи,
- захворювання крові (наприклад, серповидноклітинна хвороба),
- хронічні захворювання легень (хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз),
- ендокринні розлади (цукровий діабет),
- захворювання серця (вроджені вади серця, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця),
- захворювання нирок,
- розлади печінки,
- порушення обміну речовин (спадкові порушення обміну речовин і мітохондріальні порушення),
- люди, які страждають на ожиріння з індексом маси тіла 40 або вище,
- люди молодше 19 років, які тривалий час приймають ліки, що містять аспірин або саліцилати,
- люди з ослабленою імунною системою через захворювання (люди з ВІЛ або СНІД, деякі види раку) або прийом ліків (хіміотерапія або променева терапія або люди з хронічними захворюваннями, які потребують прийому кортикостероїдів або інших препаратів, які викликають імуносупресію),
- люди, які перенесли інсульт.

Інші люди з підвищеним ризиком інфікування вірусом грипу: вагітні та жінки до 2 тижнів після закінчення вагітності, люди, які проживають у будинках престарілих та інших закладах тривалого догляду, люди з певних расових та етнічних меншин, що піддаються підвищеному ризику госпіталізації, включаючи чорношкірих осіб, латиноамериканців, а також індіанців або корінних осіб Аляски [17].

Хоча у всіх дітей віком до 5 років існує більш високий ризик серйозних ускладнень грипу, але найвищий ризик відмічений для дітей молодше 2 років з високим рівнем госпіталізації та смертності серед немовлят молодше 6 місяців.

Доступні вакцини проти грипу включають чотиривалентну інактивовану протигрипозну вакцину [IIV4], рекомбінантну вакцину проти грипу [RIV4] або живу ослаблену вакцину проти грипу (LAIV4). Жодна вакцина проти грипу немає переваги перед іншою.

Існують різні види вакцин проти грипу. Чотиривалентна вакцина проти грипу призначена для захисту від чотирьох різних вірусів грипу, включаючи два віруси грипу А та два віруси грипу В. Серед цих вакцин окремо виділяють назальний спрей, що дозволений для використання невагітними особами віком від 2 до 49 років. Люди з певними захворюваннями не повинні отримувати вакцину проти грипу назальним спреєм [7].

Високодозована чотирикомпонентна (чотиривалентна) вакцина проти грипу, схвалена для людей віком від 65 років [3].

Вакцини проти грипу на основі клітин вирощують у культивованих клітинах походження ссавців, а не в курячих яйцях [2].

Для вакцини проти грипу Jet Injector використовується струменевий інжектор - це медичний пристрій, який створює вузький потік рідини під високим тиском для проникнення через шкіру замість голки [4].

Ад'ювантна вакцина проти грипу виготовляється з інгредієнтом, доданим до вакцини, який допомагає створити сильнішу імунну відповідь, і ліцензована спеціально для людей 65 років і старше [5].

Рекомбінантні вакцини проти грипу виробляються за рекомбінантною технологією. Цей метод не вимагає вакцинного вірусу, вирощеного з яєць і не використовує курячі яйця в процесі виробництва [1, 6].

Найбільш поширеними є інактивовані (IIV) та живі атенуйовані вакцини (LAIV). У переважної більшості дітей і дорослих продукуються високі титри антитіл після введення інактивованих вакцин [30]. Порівняно з інактивованими, жива ослаблена вакцина проти грипу індукує нижчі рівні антитіл у сироватці крові, але є ефективнішою в стимуляції клітинних імунних реакції [27]. За даними науковців у дітей віком від 3 до 16 років інактивовані вакцини проти грипу здатні знижувати рівень захворюваності на грип [14].

Слід зазначити, що оцінка загального ефекту вакцинації проти грипу для медичних працівників показала, що вакцинація значно знижує захворюваність на лабораторно підтверджений грип у різних групах вакцинованих середнього віку у різних досліджуваних популяціях та країнах, а отже впливає на кількість втрачених робочих днів серед медичних працівників. Тому доцільно покращити охоплення та збільшити кількість щеплень проти грипу серед медичних працівників, що може принести користь як працівникам, так і медичним установам [16].

У цьому році на ринку України присутні наступні інактивовані вакцини: корейська Джісі Флю Квадривалент / Gc Flu Quadrivalent, французька Ваксигрип Тетра / Vaxigrip Tetra, Інфлувак / Influvac Нідерланди. Штамовий склад вірусних антигенів, що містяться у всіх вакцинах, відповідають рекомендаціям ВООЗ для сезону 2021-

2022. Імунна відповідь, як правило, формується протягом 2-3 тижнів. Тривалість імунітету після вакцинації залежить від вакцинного штаму і, як правило, триває від 6 до12 місяців. Вакцини можна вводити дітям від 6 місяців, але дітям до 9 річного віку, які вакцинуються від грипу вперше, необхідно ввести 2 дози з мінімальним інтервалом у 28 днів [12].

У кінці грудня 2021 року вперше з початку епідемічного сезону референс-лабораторією з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусологічних та особливо небезпечних патогенів Центру громадського здоров'я було підтверджено наявність вірусу грипу типу А (H3), А (H3N2) та В у зразках матеріалів пацієнтів, більшість з яких були діти [23].

За даними центру громадського здоров'я України з початку епідемічного сезону щеплення зробили 144 639 людей, зокрема 82 829 - з груп медичного та епідемічного ризиків. Загалом з початку епідемічного сезону, з 4 жовтня до 23 січня 2021 року, перехворіло 9,2% населення країни; зареєстровано 4 756 пацієнтів із грипоподібними захворюваннями; зареєстровано 7 310 пацієнтів із тяжкою гострою респіраторною інфекцією; летальних випадків внаслідок грипу не зареєстровано [21].

Науковці багатьох країн вивчають поширеність та особливості одночасного інфікування SARS-CoV-2 та вірусу грипу А. У результаті дослідження було виявлено, що пацієнти $\geq$ 65 років мали в 3,2 рази більший ризик інфікування SARS-CoV-2, тоді як діти шкільного віку (5-14 років) та діти молодші 5 років виявилися віковими групами, найбільш схильними до зараження вірусами грипу [11].

На тлі глобальної пандемії COVID-19 у найближчі холодні сезони в усьому світі може зрости кількість пацієнтів, які одночасно інфіковані SARS-CoV-2 та грипом. Обидва віруси можуть спричинити критичні наслідки та смерть, особливо серед уразливих груп населення, що викликає значне занепокоєння. Як правило, вважається, що коінфекція призводить до більш серйозних симптомів і в кінцевому підсумку погіршує перебіг захворювання. Дослідження механізмів показало, що коінфекція може змінювати вірулентність вірусу, а отже, змінювати тяжкість захворювання [9, 13].

Враховуючи пандемічну ситуацію в світі та Україні можлива вакцинація проти SARS-CoV-2 та від грипу в один день [15, 20]. Це підтверджують результати контрольованого рандомізованого дослідження у Великій Британії. Вчені дійшли висновку, що одночасна вакцинація однієї з двох вакцин проти SARS-CoV-2 (ChAdOx1 або BNT162b2) плюс відповідна віку вакцина проти грипу не викликає побоювань щодо безпеки та зберігає гуморальну відповідь [25]. При одночасному введенні слід враховувати профіль реактогенності вакцин, тому рекомендовано вводити кожну вакцину в інше місце.

Зараз у багатьох країнах паралельно впроваджуються програми вакцинації проти COVID-19 та сезонного грипу. Введення обох вакцин під час одного візиту має ряд переваг. На індивідуальному рівні це зменшує кількість необхідних медичних оглядів та забезпечує своєчасний захист від обох захворювань. На рівні програми та системи охорони здоров'я спільне введення сприяє реалізації як програми вакцинації, так і зниженню загального навантаження на медичні служби. Уже з'явилися дані, що про спільне застосування вакцин проти грипу та COVID-19, є ефективним та безпечним [15].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що у віковому аспекті серед госпіталізованих переважали діти дошкільного віку (17 осіб - 56,7%).

2. Грип у обстежених дітей мав типовий клінічний перебіг з переважанням інтоксикаційного синдрому та слабко вираженими катаральними явищами. Розпочинався гостро, мав короткий інкубаційний період. У загальному аналізі крові переважала нормальна кількість лейкоцитів, у чверті спостерігали лейкопенію при збільшеній, рідше, нормальній ШОЕ.

3. Хоча жоден з досліджуваних пацієнтів не був вакцинований проти грипу, вакцинація залишається найкращим способом захисту проти грипу та має величезне значення, особливо в умовах пандемії COVID-19. Присутні в Україні інактивовані чотирьохвалентні вакцини забезпечують надійний захист від грипу та є абсолютно безпечними. Склад цих вакцин відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для Північної півкулі та рішенню ЄС для сезону 2020/2021.

Вивчення рівнів захворюваності на вакцинокеровані хвороби, їх перебігу та способу профілактики сприятиме розробці шляхів впровадження вакцинації проти грипу особливо серед груп ризику.

Список посилань - References

[1] Centers for Disease Control and Prevention (21.10.2021). Recombinant Influenza (Flu) Vaccine. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm

[2] Centers for Disease Control and Prevention (August 27, 2021). Cell-Based Flu Vaccines. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm

[3] Centers for Disease Control and Prevention (August 27, 2021). Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm

[4] Centers for Disease Control and Prevention (October 21, 2021). Flu Vaccination by Jet Injector. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/jet-injector.htm

[5] Centers for Disease Control and Prevention. (17/09/21). Adjuvanted Flu Vaccine. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/adjuvant.htm

[6] Centers for Disease Control and Prevention. (23/11/21). Cell-Based Flu Vaccines. Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/cell-based.htm

[7] Centers for Disease Control and Prevention. (3/08/21). Live Attenuated Influenza Vaccine [LAIV] (The Nasal Spray Flu

Vaccine). Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/prevent/nasalspray.htm
[8] Centers for Disease Control and Prevention. (August 26, 2021). Key Facts About Influenza (Flu). Retrieved from https://www.cdc.gov/flu/about/keyfacts.htm
[9] Cheng, Y., Ma, J., Wang, H., Wang, X., Li, H., Zhang, H., … & Liu X. (2021). Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study. *J Med Virol.,* 93(5), 2947-2954. doi: 10.1002/jmv.26817
[10] Eisen, A. K. A., Gularte, J. S., Demoliner, M., Abreu Go?s Pereira de, V. M., Heldt, F. H., Filippi, M., … & Spilki, F. R. (2021). Low circulation of Influenza A and coinfection with SARS-CoV-2 among other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic in a region of southern Brazil. *J Med Virol.,* 93(7), 4392-4398. doi: 10.1002/jmv.26975
[11] Galli, C., Pellegrinelli, L., Bubba, L., Primache, V., Giovanni, A., Delbue S., … & Pariani, E. (2021). When the COVID-19 Pandemic Surges during Influenza Season: Lessons Learnt from the Sentinel Laboratory-Based Surveillance of Influenza-Like Illness in Lombardy during the 2019-2020 Season. *Viruses,* 13(4), 695. doi: 10.3390/v13040695
[12] Grohskopf, L. A., Alyanak, E., Ferdinands, J. M., Broder, K. R., Blanton, L. H., Talbot, H. K., & Fry, A. M. (2021). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.,* 70(5), 1-28. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7005a1external icon
[13] Guan, Z., Chen, C., Li, Y., Yan, D., Zhang, X., Jiang, D., …& Li, L. (2021). Impact of Coinfection With SARS-CoV-2 and Influenza on Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health,* 9, 773130. doi.org/10.3389/fpubh.2021.773130
[14] Jefferson, T., Rivetti, A., Pietrantonj, D. C., & Demicheli, V. (2018). Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.,* 2(2), CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub5
[15] Lazarus, R., Baos, S., Cappel-Porter, H., Carson-Stevens, A., Clout, M., & Culliford, L. (2021). Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. The Lancet, 398(10318), 2277-2287. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02329-1
[16] Li, T., Qi, X., Li, Q., Wenge, T., Kun, S., Mengmeng, J., & Feng, L. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis of Seasonal Influenza Vaccination of Health. *Workers Vaccines,* 9(10), 110. doi: 10.3390/vaccines9101104
[17] Mertz, D., Ka-Fung Lo C., Lytvyn, L., Ortiz, J. R., & Loeb, M. (2019). Aug Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis.,* 19(1), 683. doi: 10.1186/s12879-019-4318-3
[18] Ministry of Health of Ukraine. (2021). В Україні розпочинається пілотний проєкт із вакцинації проти грипу в аптеках 4 листопада 2021 [Pilot project on influenza vaccination in pharmacies starts in Ukraine November 4, 2021]. Retrieved from https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-rozpochinaetsja-pilotnij-proekt-iz-vakcinacii-proti-gripu-v-aptekah
[19] Ministry of Health of Ukraine. (December 27, 2018). Як відрізнити грип від ГРВІ [How To Distinguish Influenza From Acute Respiratory Viral Infection]. Retrieved from https://moz.gov.ua/article/health/jak-vidrizniti-grip-vid-grvi
[20] National Technical Group of Experts on Immunoprophylaxis (NTGEI). (2021). Протокольне рішення НТГЕІ від 27.09.2021 року №13. ПОЗИЦІЯ № 27-09/2021-1 (офіційна заява) щодо рекомендації МОЗ України стосовно окремих питань вакцинації проти COVID-19 в Україні [Protocol decision of NTGEI dated 27.09.2021 №13. POSITION № 27-09 / 2021-1 (official statement) on the recommendation of the Ministry of Health of Ukraine on certain issues of vaccination against COVID-19 in Ukraine]. Retrieved from https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/2021.10.04_Pozytsia_NTGEI_27.09.2021.pdf
[21] Public Health Center. (January 26, 22). Захворюваність на грип та ГРВІ: за тиждень захворіли 248 584 людини [Incidence of influenza and Acute Respiratory Viral Infection: 248,584 people fell ill during the week]. Retrieved from https://www.phc.org.ua/news/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-za-tizhden-zakhvorili-248-584-lyudini
[22] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (September 22, 2021). Сезон грипу і ГРВІ 2021/2022: чого очікувати як підготуватися і чому не варто приймати антибіотики при вірусній інфекції [Influenza and Acute Respiratory Viral Infection season 2021/2022: what to expect and how to prepare and why you should not take antibiotics for viral infections]. Retrieved from https://www.phc.org.ua/news/sezon-gripu-i-grvi-20212022-chogo-ochikuvati-yak-pidgotuvatisya-i-chomu-ne-varto-priymati
[23] Public Health Center. (29.12.2021). В Україні почалась циркуляція вірусів грипу [Influenza viruses have started circulating in Ukraine]. Retrieved from https://www.phc.org.ua/news/v-ukraini-pochalas-cirkulyaciya-virusiv-gripu
[24] SeyedAlinaghi, S. A., Karimi, A., Mojdeganlou, H., Alilou, S., Mirghaderi, S. P., Noori, T., … & Sabatier, J-M. (2022). Impact of COVID-19 pandemic on routine vaccination coverage of children and adolescents: a systematic review. *Health Sci Rep.,* 5(2), e00516. doi: 10.1002/hsr2.516
[25] Toback, S., Galiza, E., Cosgrove, C., Galloway, J., Goodman, A. L., Swift, P. A., … & Heath, P. T. (2022). Safety, immunogenicity, an efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet,* 10(2), 167-179. doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4
[26] Ukrinform Multimedia platform of foreign broadcasting of Ukraine. (2021). "Стоп грип - 2021": у Вінниці стартувала муніципальна вакцинальна програма 15/10/21 ["Stop the flu - 2021": the municipal vaccination program started in Vinnytsia 15/10/21]. Retrieved from https://www.ukrinform.ua/rubric-yakisne-zhyttia/3327463-stop-grip2021-u-vinnici-startuvala-municipalna-vakcinalna-programa.html
[27] WHO Regional Office for Europe Coadministration of seasonal inactivated influenza and COVID-19 vaccines (2021). Interim guidance 21 October 2021. Retrieved from https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-coadministration-influenza-vaccines
[28] WHO. (2020). WHO Regional Office for Europe recommendations on influenza vaccination for the 2020/2021 season during the ongoing COVID-19 pandemic. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Retrieved from https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/who-regional-office-for-europe-recommendations-on-influenza-vaccination-for-the-20202021-season-during-the-ongoing-covid-19-pandemic-2020
[29] WHO. (2021). WHO Regional Office for Europe recommendations on influenza vaccination for the 2021/2022 season during the ongoing COVID-19 pandemic. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Retrieved from https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/publications/2021/who-regional-office-for-europe-recommendations-on-influenza-vaccination-for-the-20212022-season-during-the-ongoing-covid-19-pandemic-2021

[30] World Health Organization. (2012). Types of seasonal influenza vaccine. Retrieved from https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/types-of-seasonal-influenza-vaccine
[31] World Health Organization. (25-12-2021). This winter's flu season epidemic has started - what we know so far and what needs to be done to control it. Retrieved from https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2021/12/this-winters-flu-season-epidemic-has-started-what-we-know-so-far-and-what-needs-to-be-done-to-control-it

PECULIARITIES CLINICAL COURSE OF INFLUENZA IN CHILDREN AND MODERN OPPORTUNITIES FOR SPECIFIC PROPHYLACTICS

Oliynyk V. S., Yushchenko L. O.

Annotation. *Timely detection of influenza cases and modern opportunities for prevention of the disease are becoming important in the season of increasing the incidence of respiratory diseases in a pandemic COVID-19.The aim was to study the clinical and laboratory features of influenza in children in the season 2021/2022, who were hospitalized in the departments of Vinnytsia City Hospital "Mother and Child Center" since December 2021 till February 2022, as well as to analyze the current possibilities of specific prevention of the disease. 30 children were examined to clarify the clinical course of influenza. To diagnose influenza A and B, children underwent a smear of the nasal mucosa. Immunochromatographic method was used, namely cito-test of LLC "Pharmaco - Ukraine". To rule out coronavirus infection, a rapid antigen test for the coronavirus "SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test" was performed. An analysis of prophylactic vaccination cards №063/o was performed to study the coverage of influenza vaccination. It was found that preschool children predominated (17 people - 56.7%), while school-age children accounted for 43.3%. A quarter of children (26.6%) sought medical help on the first day of illness, half (56.6%) - on the second day and the rest (16.6%) - on the third day. The children with flu mostly complained of chills, headache, loss of appetite, aches in the joints and muscles, most children suffered from high body temperature, which lasted up to 3±0.8 days. The average temperature figures were 39.52±0.58°C. Catarrhal phenomena were present in the biggest part of children (86.7%). It was revealed a clear lung sound and vesicular breath sound in a physical examination. There were no significant changes in the blood count in 70% of children. Children were prescribed special and symptomatic therapy. No one of the hospitalized children received specific influenza prophylaxis according to the prophylactic vaccination cards №063/o, although vaccination remains the best way to protect against influenza and is of great importance, especially in a pandemic COVID-19. Inactivated tetravalent vaccines present in Ukraine provide reliable protection against influenza and are completely safe.*

Keywords: *influenza, children, vaccination, prevention.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-13
УДК: 616.5-006.04-091/.092-079.4:575.2/

НЕВУС ШПІЦ (ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ)

Фоміна Л. В.[1], Вернигородський С. В.[1], Костюк О. Г.[1], Костюков А. О.[2]
[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
[2]Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (вул. Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:
***e-mail**: sanchokushnir@gmail.com*

Статтю отримано 09 грудня 2021 р.; прийнято до друку 19 січня 2021 р.

Анотація. *Невус Шпіц є складним питанням щодо діагностики новоутворень шкіри та у клінічній тактиці ведення пацієнтів з даним утворенням. Наводимо випадок діагностики невусу Шпіц у хворої Р., 1978 р.н., у якої при огляді дерматологом були виявлені новоутворення шкіри на тулубі та кінцівках. Був запідозрений невус Шпіц. Дерматологічний статус: на шкірі обличчя, шиї, тулуба та кінцівок спостерігаються плями та папули, розміром до 6 мм максимально (кількістю 62), світло та темно-коричневого кольору без ознак запалення, подразнення та травматизації. Дерматоскопічна картина пігментних утворень представлена меланоцитарними, немеланоцитарними та гало-невусами. На шкірі лівої молочної залози спостерігається меланоцитарне утворення, асиметричне за формою по горизонтальній вісі, що дерматоскопічно відповідає невусу Шпіц (темно-коричневого кольору безструктурна зона в центрі, що висвітлюється до периферії з крупними коричневими гранулами і точками, розташований по периферії вогнища радіально), дерматоскопічний індекс - 3,8. Проведена діагностична ексцизійна біопсія. Гістологічно спостерігається шкіра з акантозом і незначним гіперортокератозом, розташованим в базальному шарі симетричним, чітко окресленим утворенням з артефактами рефракції. Пухлина сформована вертикально розміщеними юнкціональними гніздами переважно веретеноподібними, а також епітеліоїдними багатоядерними меланоцитами з еозинофільною цитоплазмою, помірним поліморфізмом везикулярних ядер. Останні мають численні помітні дрібні базофільні ядерця. Мітотичні фігури та педжетоїдний ріст відсутні. У папілярному шарі дерми наявні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати. У хворої був встановлений кінцевий діагноз: Невус Шпіц. Рекомендовано динамічне спостереження із застосуванням дерматоскопії 1 раз на рік, уникати гіперінсоляції, використання сонцезахисного крему із фактором SPF 50+. Проблема діагностично-лікувальної тактики пацієнта з невусом Шпіц залишається на сьогодні складною проблемою. Перспективним видається подальше вивчення особливостей перебігу невусу Шпіц у дорослому віці.*
Ключові слова: *невус Шпіц, дерматоскопія, гістологічне дослідження, діагностика.*

Вступ

Невус Шпіца є досить проблемним питанням в діагностиці новоутворень шкіри та надзвичайно складним у клінічній тактиці ведення пацієнтів з даним відхиленням. Сам термін, який походить від першого опису патологом Софією Шпіц в 1948 році, визначає в класичному описі дитячі меланоцитарні ураження, які гістологічно нагадували меланому, але поряд з цим не мали агресивного перебігу [6]. Навіть на сьогодні клінічна інтерпретація отриманого гістологічного матеріалу є надзвичайно складною та вимагає комплексної оцінки цілою групою патологів [1, 8]. Проблема гістологічного уточнення діагнозу полягає в наявності схожих утворень, що мають подібну до невусу Шпіц будову, в діапазоні від досить не злоякісних новоутворень типу шпіцоїдних із невизначеним проліферативним потенціалом до "шпіц" меланомами [3, 11], які мають всі ознаки злоякісного утворення й ідентифікуються при гістопатологічному дослідженні [16]. Сама наявність широкого спектру дуже подібних гістологічно утворень не дозволяє сформувати узагальнені рекомендації щодо ведення пацієнтів із невусом Шпіц, а існуючі [12, 13], часто не мають доказової бази. Класичний невус Шпіц є папульозним чи вузликовим ураженням тілесного кольору, що з'являється в ранньому дитинстві на нижніх кінцівках та обличчі [15]. Основною гістопатологічною ознакою невусу Шпіц є наявність великих веретеновидних і/або епітелоїдних клітин із зменшенням вмісту меланіну [9]. Також гістопатологічно класичні невуси Шпіц виявляють акуратну організаційну структуру і такі атрибути, як симетрія, дозрівання, чіткі поля, дрібний розмір, однак частіше виявляють гіперплазію епідермісу, тільця Каміно і щілини з'єднань [7, 18].

Невус Шпіц на сьогодні розділяють на дві категорії: класичний і пігментований тип невусу (включаючи невус Ріда) [19]. Невуси Шпіц/Ріда можуть виявлятися при дерматоскопічному дослідженні та містити шість основних різних візерунків: куляста, судинна, сітчаста, спалах зірки, атипові та однорідні [17, 2]. Класично проявляється невус Шпіц у вигляді амеланотичного або гіпопігментованого ураження, що характеризується наявністю пунктирних судин, які утворюють його судинний малюнок [18], відповідаючи за його типовий рожевий колір. Додатково виявляється легкий пігментований фон з дифузним коричнево-сірим відтінком, пов'язаним з сіро-коричневими, малими та середніми кульками, які широко та регулярно розміщені один біля одного [10].

Матеріали та методи

Нами демонструється випадок діагностики невусу Шпіц у пацієнтки Р., 1978 р.н., у якої при огляді дерматологом були виявлені новоутворення шкіри (рис. 1) на тулубі та кінцівках. Під час проведення дерматоскопії,



Рис. 1. Новоутворення на шкірі тулуба у хворої Р. Невус Шпіц.

Таблиця 1. Дерматоскопічний індекс пацієнтки Р.

Критерій	Описання:	Бали	Значення
Asymmetry (асиметрія)	по вертикальній вісі		1,3
	по горизонтальній вісі	1	
Bolder (межі)	12:00 - 13:30		0
	13:30 - 15:00		
	15:00 - 16:30		
	16:30 - 18:00		
	18:00 - 19:30		
	19:30 - 21:00		
	21:00 - 22:30		
	22:30 - 00:00		
Color (колір)	білий		1
	червоний		
	світло-коричневий (бежевий)	1	
	коричневий (темно-коричневий)	1	
	синьо-сірий		
	чорний		
Dermatoscopic structures (дерматоскопічні структури)	пігментна сітка		1,5
	безструктурні зони	1	
	полоси		
	глобули, гранули	1	
	чорно-коричневі крапки	1	
Загальний дерматологіний індекс			3,8

був запідозрений невус Шпіц.

Дерматологічний статус: на шкірі обличчя, шиї, тулуба та кінцівок спостерігаються плями та папули, розміром до 6 мм максимально (кількістю 62), світло та темно-коричневого кольору, без ознак запалення, подразнення чи травматизації. На шкірі спини, також, спостерігаються округлі плями молочно-білого кольору навколо пігментних плям і папул. Дерматоскопічний статус (табл. 1). Дерматоскопічна картина пігментних утворень представлена меланоцитарними, немеланоцитарними та гало-невусами. Дерматоскопічна картина симетричних за формою і структурою меланоцитарних плям коричневого кольору представлена ретикулярним і гомогенним паттернами (типова пігментна сітка з одиничними чорними та коричневими точками в нитках мережі, темно-коричневого кольору в центрі, що висвітлюється до периферії, або повністю гомогенного, безструктурного темно-коричневого кольору з одиничними гетерогенними зонами), що відповідає простому та межовому невусам із дерматоскопічним індексом - 2,5. Дерматоскопічна картина папіломатозних невусів представлена картиною складного (змішаного) невусу (комедоноподібні отвори та судинний компонент у вигляді "ком" із збідненим безструктурним пігментом на поверхні) чи внутрішньодермального невусу (варикозне утворення тілесного кольору у формі "ожини" з комедоноподібними отворами але без судинного компоненту), дерматофіброми та гемангіоми на тулубі та нижніх кінцівках. На шкірі лівої молочної залози спостерігається меланоцитарне утворення асиметричне за формою в горизонтальній вісі, що дерматоскопічно відповідає невусу Шпіц (темно-коричневого кольору безструктурна зона в центрі, що висвітлюється до периферії з крупними коричневими гранулами та точками, розташований по периферії вогнища у вигляді променів), дерматоскопічний індекс - 3,8 (рис. 3). На шкірі спини спостерігаються декілька вогнищ центробіжної "лейкодерми" (гіпопігментації) округлої форми навколо змішаних і внутрішньодермальних невусів з ознаками втрати пігменту, що дерматоскопічно відповідає гало-невусу (невус Сеттона) (рис. 2).

У результат встановлений попередній діагноз: Пігментні меланоцитарні (прості, межові, складні) та немеланоцитарні (інтрадермальні, дерматофіброми, гемангіоми) невуси обличчя, шиї, тулуба та кінцівок. Невуси Сеттона. Шпітц-невус? Злоякісне новоутворення?

Враховуючи попередній діагноз хворій була виконана діагностична ексцизійна біопсія - висічення меланоцитарного утворення (Шпіц невус?)



Рис. 2. Новоутворення на шкірі тулуба у хворої Р. Невус Сеттона (гало-невус).

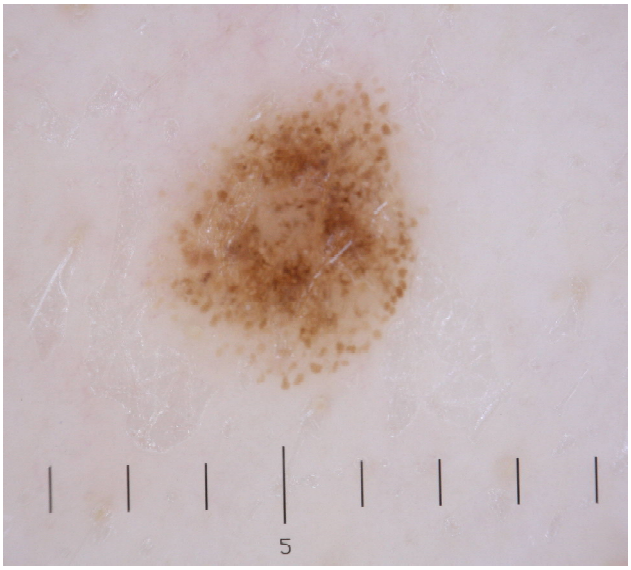


Рис. 3. Невус Шпіц (дерматоскопія).

Результати. Обговорення

За результатами біопсії отримані наступні результати. Гістологічно спостерігається шкіра з акантозом і незначним гіперортокератозом, розташованим у базальному шарі симетричним, чітко окресленим утворенням з артефактами рефракції по периферії (рис. 4, 5). Пухлина сформована вертикально розміщеними гніздами переважно веретеноподібних, а також епітеліоїдних багатоядерних меланоцитів з еозинофільною цитоплазмою, помірним поліморфізмом ядер. Останні мають численні помітні дрібні базофільні ядерця. Артефакти ретракції виражені як на межі комплексів з епітелієм, так й інтерцелюлярно та вогнищево, в пухлинних комплексах спостерігається накопичення меланіну, серед кератиноцитів - поодинокі тільця Каміно (рис. 3). Мітотичні фігури та педжетоїдний ріст відсутні. У папілярному шарі дерми наявні периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати.

У хворої був встановлений кінцевий діагноз: Невус Шпіц. Рекомендовано динамічне спостереження із застосуванням дерматоскопії 1 раз на рік, уникати гіперінсоляції, використання сонцезахисного крему із фактором SPF 50 +.

Представлений випадок є досить показовим, враховуючи гетерогенність проявів даного типу невусу та наявність кількох варіантів класифікацій даної групи новоутворень [14, 21] (табл. 2, 3). Оскільки при практичному застосуванні важко узгодити запропоновані нозологічні одиниці, відповідно складно також досягти консенсусу в діагностиці та встановленні прогнозу для багатьох шпіцоїдних уражень, продовжується дискусія щодо використання термінології та інтерпретації результатів біопсії [20].

В останній класифікації пухлин шкіри ВООЗ визначення пухлин Шпіц було переглянуто, щоб включати лише пухлини, які містять ініційні онкогени невусів Шпіц [4]. Таким чином, пропонується більше не включати пухлини з мутаціями, що активують BRAF або NRAS, які присутні в підгрупі атипових пухлин Шпіц і визначені цитоморфологічно [5].

Загалом невус Шпіц розглядається як меланоцитома, що має доброякісний перебіг або низький ризик злоякісного перебігу. Однак порівняно із звичайними невусами, невус Шпіц має більш аномальний генетичний апарат і потенційно більш високий ризик пухлинної трансформації. Дискутується навіть чи виправдано в даному випадку рутинне висічення, щоб запобігти подальшій трансформації або вчасно діагностувати її існування [2]. Продовжується подальше вивчення потенційно онкогенних мутацій невусів, щоб чітко сформулювати в подальшому рекомендації діагностики та ведення пацієнтів. У загальному на сьогодні рекомендується обов'язкове гістопатологічне дослідження із паралельною консультацією клініцистом-дерматологом. У молодому віці здебільше відзначається більш доброякісний перебіг. Одночасно доброякісний перебіг асоціюється з чіткими характеристиками, такими як: симетрія, дозрівання і чіткі поля [2]. Однак більшість гістопатологічних

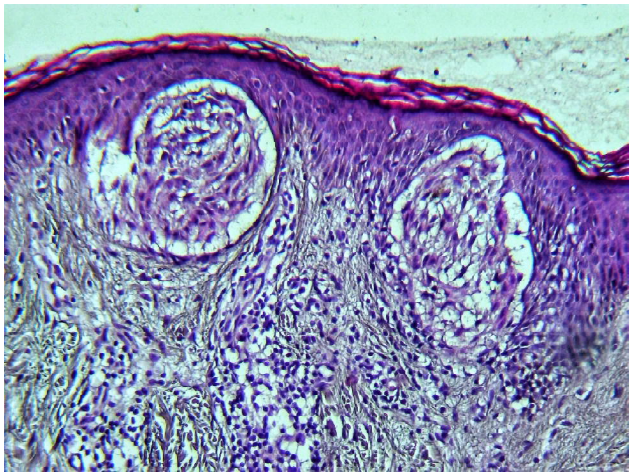


Рис. 4. Гістологічне дослідження невусу Шпіц у хворої Р.

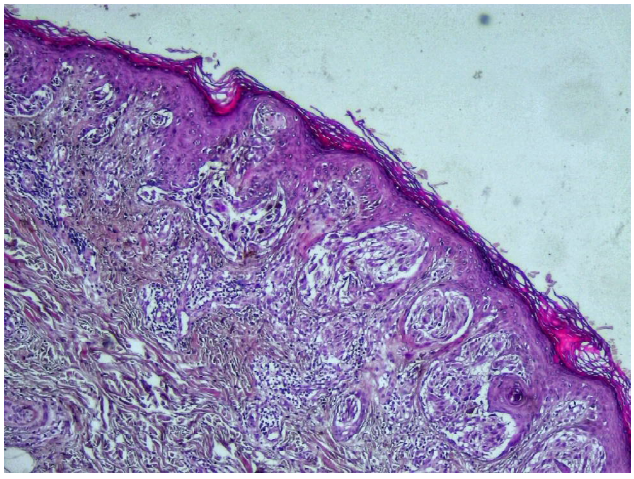


Рис. 5. Гістологічне дослідження невусу Шпіц у хворої Р.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", *2022, Т. 26, №1*

Таблиця 2. Класифікація Шпіц невусу за Requena C. et al. (2009).

1	Поліпоїдний Шпіц невус
2	Агмінований Шпіц невус
3	Педжоподібний Шпіц невус
4	Диспластичний Шпіц невус
5	Десмопластичний Шпіц невус
6	Ангіоматозний Шпіц невус
7	Гіалінізований Шпіц невус
8	Плексиформний Шпіц невус
9	Halo Spitz neevus
10	Псевдогранулематозний Шпіц невус
11	Трубчастий Шпіц невус
12	Міксоїдний Шпіц невус
13	Пігментований епітеліоїдний Шпіц невус
14	Комбінований Шпіц невус
15	Рецидивуючий / стійкий Шпіц невус
16	Пігментований веретеноклітинний невус

критеріїв залишаються нечіткими, у випадку яких вимагають диференційної діагностики між атиповими Шпіц невусами і меланомою. На наш погляд дерматоскопія є одним із інструментальних методів, що допомагають провести точну діагностику та визначити подальшу тактику лікування.

Наступною невирішеною проблемою є ведення пацієнта з невусом Шпіц у дорослому віці. Якщо у дитячому віці більшість дерматологів схиляються до активного спостереження, то у дорослому віці не існує однозначної рекомендації щодо лікувальної тактики. Існують рекомендації щодо безумовного висічення будь-яких шпіцоїдних утворень незалежно від отриманих результатів клініко-лабораторних досліджень, враховуючи

Таблиця 3. Шпіцоїдна проліферація меланоцитів за Zhao G. et al. (2017).

Невус Шпіц (MPATH Dx категорія 2)
- Звичайний невус Шпіц (комбінований, складний або дермальний)
- Пігментований веретеноклітинний невус (комбінований, складний)
Атипова пухлина Шпіц (MPATH Dx категорія 3)
- Атиповий/диспластичний невус Шпіц (комбінований, складний або дермальний)
- Атипові пігментовані ураження веретеноклітин (комбіновані, складні)
Шпіцоїдна меланома (MPATH Dx категорія 4/5)
- Шпіцеподібна інвазивна меланома (меланома, яка нагадує невус/пухлину Шпіц)
- Пігментована веретеноклітинна інвазивна меланома (меланома, що нагадує пігментований веретеноклітинний невус або плексиформний веретеноклітинний невус)

відсутність узгоджених критеріїв доброякісності або злоякісності процесу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема діагностично-лікувальної тактики пацієнта з невусом Шпіц залишається на сьогодні складною проблемою для практичного лікаря дерматолога та гістолога і вимагає постійної їх взаємодії. Запропоновані класифікації не вирішують питання щодо чіткого поділу нозологій. Існуючі рекомендації щодо гістологічної діагностики не завжди відтворюються при рутинному дослідженні. Рекомендації щодо клінічного веденню пацієнта є також контраверсійними і не можуть застосовуватись без урахувань особливостей конкретного випадку.

Перспективним видається подальше вивчення особливостей перебігу невусу Шпіц у дорослому віці.

Список посилань - References

[1] Beijnen, U. E., Walsh, L. R., Nuzzi, L. C., Schmidt, B. A., Labow, B. I., & Taghinia, A. H. (2020). Management of Residual Spitz Nevus in Surgical Specimens following Biopsy and Excision. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open,* 8(12), e3244. doi: 10.1097/GOX.0000000000003244

[2] Brown, A., Sawyer, J. D., & Neumeister, M. W. (2021). Spitz Nevus: Review and Update. *Clinics in plastic surgery,* 48(4), 677-686. https://doi.org/10.1016/j.cps.2021.06.002

[3] Dika, E., Ravaioli, G. M., Fanti, P. A., Neri, I., & Patrizi, A. (2017). Spitz nevi and other spitzoid neoplasms in children: overview of incidence data and diagnostic criteria. *Pediatric Dermatology,* 34(1), 25-32. https://doi.org/10.1111/pde.13025

[4] Elder, D. E., Massi, D., Scolyer, R., & Willemze, R. (2018). *WHO classification of skin tumours*. (4th ed.). Lyon, France: IARC Press. ISBN-13 (Buy Book) 978-92-832-2440-2

[5] Elder, D. E., Bastian, B. C., Cree, I. A., Massi, D., & Scolyer, R. A. (2020). The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine,* 144(4), 500-522. https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA

[6] Kawana, H., Fujita, H., Fujisawa, D., Ishii, M., Murata, M., Kurumatani, A., ... & Terui, T. (2020). Spitz nevus with unusual *dermoscopic figures in an adult female*. Clinical Case Reports, 8(6), 1007-1009. doi:10.1002/ccr3.2801

[7] Kerner, M., Jaimes, N., Scope, A., & Marghoob, A. A. (2013). Spitz nevi: a bridge between dermoscopic morphology and histopathology. *Dermatologic clinics,* 31(2), 327-335. doi: 10.1016/j.det.2012.12.009

[8] Lallas, A., Apalla, Z., Ioannides, D., Lazaridou, E., Kyrgidis, A., Broganelli, P., ... & Tschandl, P. (2017). Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *British Journal of Dermatology,* 177(3), 645-655. doi: 10.1111/bjd.15339

[9] Massi, G., & LeBoit, P. E. (2014). *Spitz Nevus.* In: Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-37311-4_12

[10] Moscarella, E., Lallas, A., Kyrgidis, A., Ferrara, G., Longo, C., Scalvenzi, M., ... & Argenziano, G. (2015). Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 73(5), 777-784. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.018

[11] Nawrocki, S., Mikhail, N., Ghotb, S., & Maghari, A. (2020).

Assessment of Shave Removal Without Further Excision in the Treatment of Spitz Nevi: A Retrospective Study of 58 Cases. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery,* 24(2), 144-148. doi: 10.1177/1203475419892956

[12] Papageorgiou, C., Apalla, Z., Bobos, M., Gkentsidi, T., Kyrgidis, A., Lallas, K., ... & Lallas, A. (2019). Dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management. *G Ital Dermatol Venereol.,* 154(4), 457-465. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06294-1

[13] Pedrosa, A. F., Lopes, J. M., Azevedo, F., & Mota, A. (2016). Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation. *Dermatology practical & conceptual,* 6(2), 37. doi: 10.5826/dpc.0602a07

[14] Requena, C., Requena, L., Kutzner, H., & Yus, E. S. (2009). Spitz nevus: a clinicopathological study of 349 cases. *The American journal of dermatopathology,* 31(2), 107-116. doi: 10.1097/DAD.0b013e3181934218

[15] Rubegni, P., Tognetti, L., Pellegrino, M., Burroni, M., Fimiani, M., Miracco, C., ... & Cevenini, G. (2016). Spitz nevus versus atypical Spitz tumor: Objective morphological differentiation by digital dermoscopy analysis. In *2016 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications* (MeMeA) (pp. 1-5). IEEE. doi: 10.1109/MeMeA.2016.7533792

[16] Sainz-Gaspar, L., Sanchez-Bernal, J., Noguera-Morel, L., Hernendez-Martin, A., Colmenero, I., & Torrelo, A. (2020). Spitz nevus and other spitzoid tumors in children. Part 2: Cytogenetic and molecular features. Prognosis and Treatment. *Actas Dermo-Sifiliograficas* (English Edition), 111(1), 20-25. doi: 10.1016/j.ad.2019.02.011

[17] Tschandl, P. (2018). Sequential digital dermatoscopic imaging of patients with multiple atypical nevi. *Dermatology practical & conceptual,* 8(3), 231-237. https://doi.org/10.5826/dpc.0803a16

[18] Venkatesh, D., & Smitha, T. (2019). Kamino bodies. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP,* 23(1), 17-18. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_84_19

[19] Voloshynovych, M., Rosendahl, C., Girnyk, G., Tsidylo, I., & Blaha, I. (2020). Clinical evolution of Spitz nevi. *Galician Medical Journal,* 27(2), E2020213. https://doi.org/10.21802/gmj.2020.2.13

[20] Yeh, I. (2020). New and evolving concepts of melanocytic nevi and melanocytomas. *Modern Pathology,* 33(1), 1-14. https://doi.org/10.1038/s41379-019-0390-x

[21] Zhao, G., Lee, K. C., Peacock, S., Reisch, L. M., Knezevich, S. R., Elder, D. E., ... & Barnhill, R. L. (2017). The utilization of spitz?related nomenclature in the histological interpretation of cutaneous melanocytic lesions by practicing pathologists: results from the M-Path study. *Journal of cutaneous pathology,* 44(1), 5-14.doi:10.1111/cup.12826

SPITZ NEVUS (CASE STUDY)

Fomina L. V., Vernygorodskyi S. V., Kostiuk O. G., Kostiukov A. O.

Annotation. *Spitz nevus is a difficult issue in the diagnosis of skin tumors and in the clinical tactics of management of patients with this disorder. The case of diagnosis of Spitz's nevus in patient R., born in 1978 is given. in which a dermatologist's examination revealed skin tumors on the torso and extremities. Spitz's nevus was suspected. Dermatological status: on the skin of the face, neck, torso and extremities there are spots and papules, up to 6 mm (number 62) maximum, light and dark brown, without signs of inflammation, irritation and trauma. Dermatoscopic picture of pigment formations is represented by melanocyte, non-melanocyte and halo nevi. On the skin of the left breast there is a melanocyte formation asymmetric in shape in the horizontal axis, dermatoscopically corresponding to the Spitz nevus (dark brown unstructured area in the center, illuminated to the periphery with large brown granules and dots located on the periphery of the focus in the form of rays 3.8. A biopsy was performed. Histologically, there is skin with acanthosis and minor hyperortokeratosis, located in the basal layer of symmetrical, well-defined formation with refractive artifacts. The tumor is formed by vertically placed junctional nests of mainly spindle-shaped, as well as epithelioid multinucleated melanocytes with eosinophilic cytoplasm, moderate polymorphism of vesicular nuclei. The latter have numerous prominent small basophilic nucleoli. Mitotic figures and pegetoid growth are absent. Perivascular lymphocytic infiltrates are present in the papillary layer of the dermis. The patient was diagnosed with Nevis Spitz. It is recommended to monitor dynamically with dermatoscopy once a year, to avoid hyperinsolation, the use of sunscreen with SPF factor. The problem of diagnostic and treatment tactics of a patient with Spitz's nevus remains a difficult problem today. Further study of the peculiarities of Spitz's nevus in adulthood seems promising.*

Keywords: *Spitz nevus, dermatoscopy, histological examination, diagnosis.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-14
УДК: 616.147.3-002.44-007.64-089:615-849

ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПІДГОТОВКИ ХВОРИХ ІЗ ВЕНОЗНОЮ ТРОФІЧНОЮ ВИРАЗКОЮ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ ДО ВИКОНАННЯ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ ВЕН

Гощинський В. Б., Мігенько Б. О.,Свідерський Ю. Ю.
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (майдан Волі, 1, Тернопіль, Україна, 46001)

Відповідальний за листування:
e-mail: *migenkob@gmail.com*

Статтю отримано 04 листопада 2021 р.; прийнято до друку 13 грудня 2021 р.

Анотація. *Кількість хворих на венозну трофічну виразку постійно зростає. В той же час немає ефективного методу їх лікування в амбулаторних умовах. Це питання має принципове значення для скорочення терміну підготовки хворих до виконання радіочастотної абляції варикозних вен в амбулаторних умовах. Метою дослідження було дати клінічне обґрунтування використання ультразвукового дебрименту, Platelet Rich Plasma (PRP) та Platelet-Rich fibrin (PRF) для стимуляції процесу регенерації у венозній виразці в амбулаторних умовах, з метою підготовки хворих до виконання радіочастотної абляції варикозних вен (РЧА). Під спостереженням перебували 75 хворих із варикозною хворобою нижніх кінцівок у стадії декомпенсації (С6 за класифікацією СЕАР). Жінок було 49, чоловіків - 26, вік хворих становив 55±4,6 років. Тривалість існування венозних виразок була 2,1±06 роки. Середній розмір виразок - 4,5±1,7 см. Для очищення венозних виразок від некротичних мас був використаний ультразвуковий дебримент з наступною стимуляцією процесу регенерації в них шляхом застосування PRP та PRF терапії. Завдяки застосуванню ультразвукового дебриментy вдалося перевести хронічний запальний процес у гострий. Так, вже після першого сеансу ультразвукового дебриментy рани мають регенераторно-запальний характер, що підтверджено їх цитологічним дослідженням. Подальше застосування PRP та PRF, як місцевого фактору стимуляції процесу регенерації в венозній виразці, викликало перехід регенеративно-запального на регенеративний тип загоєння виразки. Завдяки подібному підходу до лікування венозних виразок вдалося скоротити терміни до операційної підготовки хворих у 1,87 рази. Лікування венозних виразок, що включає ультразвуковий дебримент - стимуляцію ранового процесу PRP та PRF з наступним виконанням операцій, направлених на ліквідацію причин виникнення декомпенсованої хронічної недостатності є перспективним напрямком в лікуванні варикозної хвороби в амбулаторних умовах.*
Ключові слова: *венозна трофічна виразка, плазма, збагачена тромбоцитами, радіочастотна абляція.*

Вступ

Кількість хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок венозного ґенезу постійно зростає. Це вимагає значних матеріальних затрат на лікування та реабілітацію цієї категорії хворих [1, 12]. Різноманітність методів підходу до лікування трофічних виразок вказує про відсутність єдиного надійного способу лікування, який би дозволяв отримати стійкий позитивний результат. Наш досвід лікування венозних виразок свідчить проте, що тільки усунення оперативним шляхом причин їх виникнення може успішно вирішити цю проблему [2, 8]. У той же час, виконання операцій на поверхневих варикозних і перфорантних венах, в умовах інфікованої трофічної виразки, у більшості випадків закінчуються гнійно-запальними ускладненнями.

Така ситуація вимагає пошуку нових шляхів комплексного застосування сучасних технологій в лікування пацієнтів на варикозну хворобу нижніх кінцівок (ВХНК), що ускладнена трофічними виразками. На нашу думку, використання ультразвукового дебриментy для очищення трофічної виразки від некротичних тканин, як початковий етап лікування декомпенсованої форми ВХНК з наступною стимуляцією процесу регенерації в ній, за допомогою PRP та PRF терапії, та виконання радіочастотної абляції вен (РЧА) є перспективним методом лікування цієї патології в умовах офісної хірургії.

За останні роки виріс клінічний інтерес до терапії факторами росту, що виділяються з активованих тромбоцитів під час центрифугування цільної крові, як альтернатива іншим методам впливу на процес регенерації в трофічній виразці, це - PRP (Platelet Rich Plasma) та PRF (Platelet-Rich fibrin) [11]. Звичайні методи лікування не можуть забезпечити задовільного загоєння виразки, оскільки вони не дають необхідні речовини для модуляції процесу загоєння [14]. Встановлено, що багата тромбоцитами плазма покращує загоєння ран, сприяючи цьому процесу за рахунок growth factor (GF) [4]. Сюди входять GF, отримані з тромбоцитів (αα, ββ і αβ), GF фібробластів, GF судинного ендотелію, GF епідерми, GF, подібний до інсуліну, та GF, що трансформується. GF стимулюють вербування мезенхімальних клітин, проліферацію, дегенерацію позаклітинного матриксу та диференціювання клітин для регенерації тканин. Ці фактори вивільняються з α-гранул у відповідь на активацію тромбоцитів індукторами агрегації тромбоцитів [5, 14]. Більш того, перевагою PRP перед використанням одноразової рекомбінантної доставки GF людини є вивільнення множинних GF та диференціація факторів при активації тромбоцитів [5].

Цілий ряд досліджень підтвердив, що у більшості випадків хронічні рани реагували прискоренням реге-

нативного процесу в рані та значним зменшенням їх площі при застосуванні аутологічної плазми, багатої тромбоцитами [3, 9, 10, 13].

На нашу думку, застосування PRP та PRF на тлі ультразвукового дебридменту венозної трофічної виразки може бути ефективним, простим і доступним методом для їх лікування, і таким чином скоротити термін підготовки хворих до операції на варикозно змінених поверхневих венах [7]. Однак, необхідні подальші клінічні дослідження, щоб остаточно підтвердити ефективність цих методів лікування трофічних виразок.

Метою дослідження було дати клінічне обґрунтування використання ультразвукового дебридменту, PRP та PRF терапії для стимуляції процесу регенерації у венозній виразці в амбулаторних умовах, з метою підготовки хворих до виконання РЧА варикозних вен.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 75 хворих із ВХНК у стадії декомпенсації (С6 за класифікацією СЕАР). Жінок було 49, чоловіків - 26, вік хворих становив 55±4,6 років. Тривалість існування венозних виразок була 2,1±06 роки, їх розмір - 4,5±1,7 см.

Підготовку венозних трофічних виразок проводили у два етапи. Згідно з концепцією лікування хронічних ран - wound bed preparation [6] ми проводили перевід хронічної рани в гостру шляхом видалення як некротичного компоненту, що складається із некротичної тканини, так і фенотипічно змінених клітин краю та дна рани, а також ексудату, що продукується ними. Для цього, використовували ультразвуковий дебримент венозної трофічної виразки, апаратом SONOCA 185® фірми SÖRING Gmb (25 кГц). Необхідне значення потужності впливу на ранову поверхню виставляли на панелі керування апаратом залежно від масиву девіталізованих тканин або гнійно-фібринозних нашарувань. В якості іригаційної рідини використовували 0,9% фізіологічний розчин, в який для посилення деконтамінації, додавали розчин пронтосана у співвідношенні 1:10. Ультразвукову обробку виразки проводили під місцевою анестезією, де в якості анестетика застосовували 0,75% розчин ропивокаїну. Слід відмітити, що для проведення маніпуляції використовували робочі наконечники різні за формою, що дозволяло їх адаптувати до поверхні трофічної виразки. Так, при обробці глибоких виразок складної конфігурації застосовували "кульку", а при більш простих за рельєфом трофічних виразках - "копитце". Довготривалість впливу на рану складала 5-15 секунд на 1 см2 ранової поверхні. Системну антибактеріальну терапію не проводили. Хворим було виконано 2 сеанси ультразвукової обробки виразки: перший сеанс - на другий день після огляду пацієнта, наступний сеанс - на 7-8 день, перед виконанням PRP і пластичним покриттям виразки PRF (плазматичною мембраною).

До застосування ультразвукового дебридменту всім хворим була проведена оцінка стану трофічних виразок за системою MEASURE. Вона включала вимірювання довжини, ширини, глибини, площі виразки, кількості ексудату та оцінку його характеру, зовнішній вигляд ранового ложа, больові відчуття, наявність або відсутність некрозу тканин, стан країв рани та навколишніх тканин. Для динамічної реєстрації планіметричних параметрів загоєння ранового дефекту використовували мобільний додаток +WoundDesk, що засновано на застосуванні фотокамери смартфона з операційною системою Android. Під час фотографування була задіяна індикаторна шкала "+WD", за допомогою якої визначалися контури трофічної виразки. Динамічне бактеріологічне дослідження вмісту трофічних виразок виконували під час первинного огляду хворого та після виконання процедури ультразвукового дебридменту. Забір біологічного матеріалу здійснювався за допомогою стерильних тупферів та розміщували у транспортному середовищі Amies. Посів виділень з виразки виконували за допомогою методу секвестрів із застосуванням щільних харчових середовищ. Індефікація штамів, що були виділені, здійснена на півавтоматичному аналізаторі "miniApi" (BioMerieux, Франція).

Препарати для цитологічного дослідження готували наступним чином: стерильні знежирені предметні скельця прикладали до центру трофічної виразки та фіксували їх вміст шляхом висушуванням на повітрі.

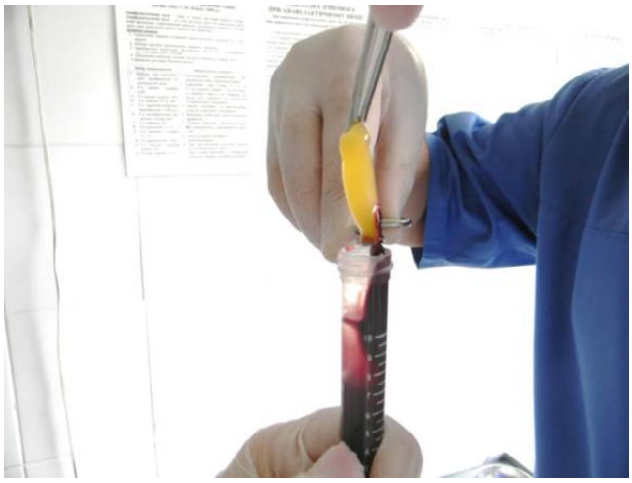


Рис. 1. Забір плазми збагаченої тромбоцитами (F2), після центрифугування.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354



Рис. 2. PRP плазма набрана у шприци для ін'єкції в тканину трофічної виразки.



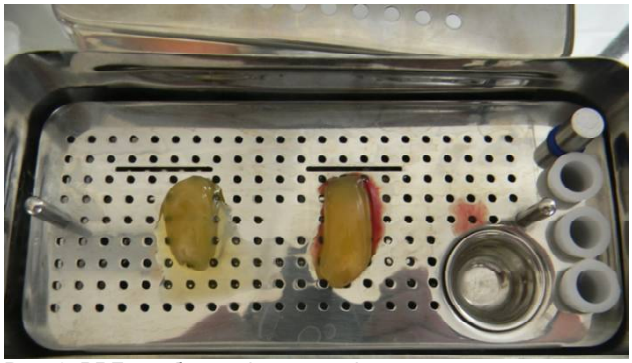


Рис. 3. PRF мембрани підготовлені до пересадки на поверхню трофічної виразки.

Потім, фарбували азур-еозином за Романовським протягом 3 хвилин, диференціювали у дистильованій воді з наступним висушуванням. Отримані препарати вивчали у мікроскопі при збільшені х 40, одночасно проводили фотографування за допомогою web камери Micro. Оцінку результатів проводили за кількістю клітин на одиницю площі та за станом типів клітин.

Після виконання ультразвукового дебрименту хворі були розділені на дві групи. Перша - 40 пацієнтів, яким для стимуляції процесу регенерації у венозній трофічній виразці була застосована *комбінація PRP та PRF*. Контрольними були - 35 хворих (друга група), у яких для стимуляції процесу регенерації у венозній трофічній виразці була застосована *гідроколоїдна пов'язка Granuflex фірми "Conva Tec - Англія"*.

Плазму, збагачену факторами росту (PRGF®-ENDORET®) готували згідно з протоколом Інституту біотехнологій BTI (Іспанія). Пацієнтам проводили забір 36 мл крові у 4 пробірки ємністю 9 мл, що містили 3,8% цитрат натрію. Кров центрифугували (центрифуга BTI System IV) зі швидкістю 580 g упродовж 8 хв., отриману плазму розділяли на фракцію F1 та фракцію F2. Для ін'єкції забирали фракцію F2 по 2 мл із кожної пробірки (рис. 1, 2).

Потім в асептичних умовах маніпуляційної виконували підшкірні ін'єкції по периферії трофічної виразки, відступивши до 1 см від краю виразки. Проміжки між уколами були 2 см.

Одночасно поверхню виразки закривали плазматичною мембраною, збагаченою факторами росту, що була виготовлена із F2 (рис. 3) [14].

Результати. Обговорення

До початку застосування ультразвукового дебрименту після мікробіологічного дослідження трофічних виразок виявлено ріст наступних мікроорганізмів: E.coli + P.Aeruginosa, P.aeruginosa + S.aureus, P.aeruginosa, S.Aureus, S.Epidermidis, P.aeruginosa +E.Coli, S.Epidermidis, S.aureus + P.aeruginosa, S.aureus + E.Coli, P.Aeruginosa, S.aureus + P.aeruginosa, Acinetobacter sp., Klebsiella з вихідним рівнем бактеріального обсіменінням 10^5 -10^8 мікробних тіл в 1 г тканини. Через 7 днів після ультразвукової кавітації в основному висівались Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, а в 21% спостережень - неферментуючі грамвід'ємні бактерії та ентеробактерії. Рівень бактеріального обсіменіння знизився до 102 - 103 мікробних тіл в 1 г тканини.

Аналіз цитограм хворих до ультразвукової кавітації ран свідчить про їх запально-регенеративний характер. Так, в цитограмах переважали нейтрофіли за рахунок сегментоядерних нейтрофілів. Також були виявлені фагоцитуючі нейтрофіли - (10,5±1,1%) та дегенеративні нейтрофіли (7,2±0,6%). Останні набухали та мали не чіткі контури із зміненою формою ядер і червоним відтінком. Нейтрофільні фагоцити були великими за розмірами та мали у цитоплазмі вакуолі та включення. Спостерігалась незначна кількість макрофагів і фібробластів (відповідно 1,4± 0,5 та 0,8±0,3).

Після першого сеансу ультразвукового дебрименту рани мають регенераторно-запальний характер. Відмічено зменшення кількості сегментоядерних нейтрофілів (до 21,0±1,4) та дегенеративних нейтрофілів (до 6,5±0,6) при загальній кількості нейтрофільних клітинних елементів менше 53,1%. Нами також констатовано збільшення клітин сполучної тканини, частина з яких була фібробласти (до 8,5±0,4), також збільшення кількість гістіоцитів (до 5,0±1,2) та макрофагів (до



Рис. 4. Хворий К. Ін'єкція PRP плазми по периферії трофічної виразки та під її дно.

5,2±0,3). Цей клітинний склад характеризує перехід до очищення рани від некротичних тканин, адже функція останніх полягає у поглинанні продуктів розпаду клітин. Після другого сеансу ультразвукового дебрименту загальна кількість нейтрофілів різних типів значно зменшилась. У мазках переважали клітини, що формують сполучну тканину (фіброцити та фібробласти). Також з'являються клітини ендотелію та плоского епітелію, що розташовуються дифузно або у вигляді скупчень.

Таким чином, за рахунок застосування ультразвукового дебрименту створюється сприятливий фон для подальшої стимуляції процесу регенерації в трофічній виразці шляхом застосуванням сеансів PRP та PRF терапії.

Для стимуляції процесу регенерації у венозній трофічній виразці, в асептичних умовах маніпуляційної, виконували підшкірні ін'єкції по її периферії, відступивши до 1 см від краю виразки. Проміжки між уколами були 2 см. Також ін'єкцію плазми здійснювали під дно виразки.

Після здійснення цієї процедури на поверхню трофічної виразки наносили PRF мембрани, одну або більше, залежно від площі виразки (рис. 5).

Нами відмічено, що вже після першого сеансу PRP та PRF хворі відзначали зменшення болю (з 5,0±0,2 до 1,4±0,6 балів) у ділянці трофічної виразки, нормалізацію температури тіла, сну й апетиту. Також у пацієнтів у порівнянні з контрольною групою хворих (хворі, у яких була застосована гідроколоїдна пов'язка Granuflex фірми "Conva Tec - Англія"), зменшилася площа та глибина ранових дефектів на 23,1%, 37,4% і 79,9% відповідно, на 5-6, 8-9, 12-14 добу у порівнянні з вихідними даними. Також, у більшості пацієнтів вже на третю добу лікування відмічено зменшення перифокального набряку та гіперемію шкіри навколо рани. Встановлено, що після другого сеансу PRP та PRF (через 4-5 днів) середній термін появи грануляційної тканини у цих пацієнтів був на 6,74±1,65 добу, а початок крайової епітелізації - на 6,2±1,44 добу, в той же час у контрольної групи хворих ці процеси відбуваються повільніше (9,73±1,4 та 11,25±1,7 добу; $p<0,05$). Результати цитологічних досліджень показали, що застосування вище згаданих технологій призвело до зменшення в мазках-відбитках ран кількості клітин, що визначають гостру фазу запалення (нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів) і збільшення кількості клітин, відповідальних за репаративні процеси (макрофагів, фібробластів). Так, у хворих вже на 2-3-ю добу після застосування PRP терапії відзначено зменшення вмісту нейтрофілів і лімфоцитів, на 4-5 добу - всіх клітин запалення. Характерною ознакою є виражена епітелізація. Це свідчить про перехід із регенеративно-запального на регенеративний тип загоєння виразки.

Слід відмітити, що середній день передопераційної підготовки хворих із трофічними виразками, у яких була застосована технологія PRP та PRF, був 7,8±4,6 доби проти 14,6±3,7 доби в контрольній групі хворих. Це дало можливість провести повноцінну РЧА варикозно трансформованих вен із додатковою ліквідацією горизонтального рефлюксу в ділянці трофічних змін шляхом засто-



Рис. 5. Хворий С. Закриття поверхні трофічної виразки PRF мембраною.

сування склеротерапії неспроможних перфорантних вен під УЗД навігацією. При цьому важкість перебігу венозного захворювання за шкалою VCSS в основній групі зменшилась з 12±0,2 балів до 5±0,3, у той же час в контрольній групі цей показник зменшився до 8±0,4 балів (p<0,05).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати нашого дослідження свідчить про те, що в амбулаторних (офісних) умовах подібний підхід до лікування венозних виразок, що включає ультразвуковий дебримент трофічної виразки - стимуляцію раневого процесу PRP та PRF з наступним виконанням операцій, направлених на ліквідацію причин виникнення декомпенсованої хронічної недостатності, є перспективним напрямком в лікуванні варикозної хвороби в амбулаторних умовах та дає можливість зменшити матеріальні затрати на лікування та реабілітацію цієї категорії хворих.

Перспективи щодо подальших досліджень полягають у необхідності визначення оптимальних термінів застосування ультразвукового дебрименту при лікуванні венозних трофічних виразок і розробці стандартного протоколу для підготовки та застосування PRP та PRF у цієї категорії хворих.

Список посилань - References

[1] Bonkemeyer Millan, S., & Gan, P. E. (2019). Venous ulcers: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.,* 100(5), 298-305. PMID: 31478635

[2] Brem, H., Kirsner, R., & Falanga, V. (2004). Protocol for the successful treatment of venous ulcers. *The American journal of surgery,* 188(1), 1-8.| doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00284-8

[3] Frykberg, R. G., Driver, V. R., & Carman, D. (2010). Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy Wound Manage,* 56, 36-44. PMID: 20567053

[4] Goshchynsky, V. B., Luhovyi, O. B., & Migenko, B. O. (2018). The Place of PRP and PRF Methods for Trophic Ulcers Treatment in Patients with Decompensation Stages of Varicose Veins in Combination with RFA. *Stem Cell & Regenerative Medicine,* 2(2), 1-3. doi: 10.33425/2639-9512.1033

[5] Kakudo, N., Kushida, S., & Minakata, T. (2011). Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a splitthickness skin graft donor site. *Med Mol Morphol.*,44, 233-236. doi: 10.1007/s00795-010-0532-1

[6] Leaper, D. J., Schultz, G., & Keryln, C. (2012). Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years? *Int Wound J.*, 9(2), 1-19. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01097

[7] Patent №135941 Ukraine u 2019 01630. Goshchynsky, VB, Pyatnychka, OZ, Svidersky, Yu. Yu. (2019). Спосіб лікування трофічних виразок нижніх кінцівок венозного ґенезу [A method of treating trophic ulcers of the lower extremities of venous origin]. Київ: Патентне відомство України - Kyiv: Patent Office of Ukraine.

[8] Raffetto, J. D. (2001). Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fi broblasts in the presence of chronic wound fluid. *J. Vasc. Surg.*, 33(6), 1233-1241. doi: 10.1067/mva.2001.113297

[9] Setta, S. H. (2011). Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J.,* 8, 307-312. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00797.x

[10] Steenvoorde, P., Van Doorn, L. P., & Naves, C. (2008). Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds. *J Wound Care*, 17, 60-63. doi: 10.12968/jowc.2008.17.2.28179

[11] Suryanarayan, S., & Budamakuntla, L. (2014). Efficacy of autologous platelet-rich plasma in the treatment of chronic nonhealing leg ulce. *Plast Aesthet Res.,* 1, 65-69. Doi: 10.4103/2347-9264.139703

[12] Thomas, F., O'Donnell, Jr., & Marc, A. (2014). Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. SVS/AVF Joint Clinical Practice Guidelines Committeed Venous Leg Ulcer. *Journal of vascular surgery,* 38-598. doi.org/10.1016/j.jvs.2014.04.049

[13] Yilmaz, S., Aksoy, E., & Doganci, S. (2015). Autologous platelet-rich plasma in treatment of chronic venous leg ulcers: a prospective case series. *Vascular.,* 23, 580-585. doi: 10.1177/1708538114563824

[14] Yuan, T., Zhang, C. Q., & Tang, M. J. (2009). Autologous platelet rich plasma enhances wound healing in chronic wounds. *Wounds,* 21, 280-285. PMID: 25902712

ON THE PECULIARITIES OF PREPARATION OF PATIENTS WITH VENOUS TROPHIC ULCER IN OUTPATIENT CONDITIONS FOR THE PERFORMANCE OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF VEINS

Goshchynsky V.B., Mihenko B. O., Sviderskyi Y.Y.

Annotation. *The number of patients with venous trophic ulcer is constantly growing. At the same time, there is no effective method of their treatment in outpatient conditions. This issue is of fundamental importance for reducing the period of preparation of patients for radiofrequency ablation (RFA)of varicose veins. The aim of the study. The purpose of the study was: to give a clinical justification for the use of ultrasound debridement, PRP and PRF therapy to stimulate the regeneration process in venous ulcers in outpatient settings, for the aim of prepare patients for the implementation of RFA varicose veins. Under observation were 75 patients with varicose veins of the lower extremities in the stage of decompensation (C6 according to the CEAP classification). There were 49 women, 26 men, 55±4.6 years old. The duration of existence of venous ulcers was 2.1±06 years. The average size of ulcers is 4.5±1.7 cm. Ultrasound debridement was used to purify venous ulcers from necrotic masses, followed by stimulation of the regeneration process in them through PRP and PRF therapy. Thanks to the use of ultrasound debridement, it was possible to translate the chronic inflammatory process into an acute one. So, after the first session of ultrasound debridement, the wounds are regenerative and inflammatory in nature, which is confirmed by their cytological examination. Further use of PRP and PRF as a local factor in stimulating the regeneration process in venous ulcer caused the transition of regenerative-inflammatory to regenerative type of ulcer healing. Thanks to this approach to the treatment of venous ulcers, it was possible to reduce the time for surgical training of patients by 1.87 times. Treatment of venous ulcers, including ultrasound debridement - stimulation of the wound process PRP and PRF followed by operations aimed at eliminating the causes of decompensated chronic insufficiency is a promising direction in the treatment of varicose veins in outpatient settings.*

Keywords: *venous trophic ulcer, plasma enriched with platelets, radiofrequency ablation.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-15
UDC: 618.3

ASPIRIN AND CALCIUM AS A PREVENTIVE THERAPY OF EARLY AND LATE PREECLAMPSIA

Piskun A. O.
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Pyrogov street, 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018)

Responsible for correspondence:
e-mail: *alinapiskun.vn@gmail.com*

Received: November 29, 2021; Accepted: January, 10, 2022

Annotation. *Preeclampsia and fetal growth restriction are major causes of perinatal death and handicap in survivors. Indications for aspirin during pregnancy are a matter of debate. The optimum dosage, from 75mg/day to 150mg/day, needs to be determined. The aim of the research was to estimate the impact of low-dose aspirin and calcium on prevention of preeclampsia. During the research there was conducted a prospective analysis of the effectiveness of aspirin and calcium in pregnant women with preeclampsia from VMCM hospital №1, in a period from 2016 till 2018. 88 women participated, they were divided into two investigated groups: I - 36 women with early preeclampsia (EP), and II group - 52 women with late preeclampsia (LP). In EP group 28 women were taking aspirin in dose of 75 mg, in LP - 36. Also, in EP group 12 women were taking low doses of calcium (<1g/day), and 26 in LP group (tab. 1). Main diagnostically significant indexes were determined, which later underwent comparative analysis for all groups. Statistical processing of the obtained results was performed by odds ratio, its standard error and 95% confidence interval were calculated according to Altman, 1991. We didn't define significant preventive differences in preeclampsia phenotype compared subgroups. Aspirin in dose of 75 mg/day and Calcium <1g/day is ineffective, also taking to account irregular intake - for 4-5-6 times per week. Preventive therapy requires definite period of beginning - 12 weeks of gestation and systemic everyday intake of drugs. In future, we need to explore a perfect dose of aspirin and calcium supplementation to prevent preeclampsia and hypertensive disorders in pregnancy.*
Keywords: *preventive therapy, preeclampsia, aspirin, calcium.*

Introduction

Preeclampsia is one of the most serious health problems that affect pregnant person. Preeclampsia and fetal growth restriction are major causes of perinatal death and handicap in survivors [10]. Indications for aspirin during pregnancy are a matter of debate and there is a recent trend to an extended prescription and an overuse of aspirin in pregnancy. Aspirin is efficient in secondary prevention of preeclampsia essentially in patients with a personal history of preeclampsia. The optimum dosage, from 75mg/day to 150mg/day, needs to be determined. Fetal safety data at 150mg/day are still limited. The efficacy of aspirin seems to be subject to a chronobiological effect. It is recommended to prescribe an evening or bedtime intake [3]. Since the first evidence of the obstetric efficacy of aspirin in 1985, numerous studies have tried to determine the effect of low-dose aspirin on the incidence of preeclampsia, with very controversial results. However, guidelines regarding the usage of aspirin to prevent preeclampsia differ considerably from one country to another [2]. Low-dose aspirin is more effective in reducing incidence of preeclampsia or intrauterine growth restriction if used before 16 gestational weeks than if used later [8, 13]. It favors placentation by its proangiogenic, antithrombotic, and anti-inflammatory effects. Further studies are needed to improve the identification of patients likely to benefit from prophylactic aspirin [8].

Reducing serum calcium can lead to increased blood pressure in preeclamptic women. Changes in calcium metabolism during pregnancy could be one of the potential causes of preeclampsia [1, 7].

The aim of the research was to estimate the impact of low-dose aspirin and calcium on prevention of preeclampsia.

Materials and methods

During the research there was conducted a prospective analysis of the effectiveness of aspirin and calcium in pregnant women with preeclampsia from Vinnitsya Municipal Clinical Maternity hospital №1, in a period from 2016 till 2018. Women were selected according to criteria of International Society of Hypertension, during pregnancy, which determines PE when sBP $\geq$140 mmHg and dBP $\geq$90 mmHg at two multiple measuring with interval more than 4 hours, or sBP $\geq$160 mmHg and dBP $\geq$110mmHg, at a single measuring; proteinuria or hypertension of any degree with one or more of next symptoms [5, 9]: severe head pain, paropsis, edema of disk of visual nerve, pain in epigastric area, nausea, vomiting, pain during liver palpation, increase of tendon reflexes, general edema, oliguria (<0,5ml/kg/hour), thrombocytes below 100x109/l, increase of liver enzymes (ALT and AST >70 IU/l), fetal growth restriction. 88 women participated, they were divided into two investigated groups: I - 36 women with early preeclampsia (EP), and II group - 52 women with late preeclampsia (LP). In EP group 28 women were taking aspirin in dose of 75 mg, in LP - 36. Also, in EP group 12 women were taking low doses of calcium (<1g/day), and 26 in LP group (Tab. 1). Main diagnostically significant indexes were determined, which later underwent comparative analysis for all groups. Statistical processing

Table 1. Number of pregnant women with preeclampsia, who underwent preventive therapy during pregnancy.

Name of drug	Early preeclampsia (n=36)	Late preeclampsia (n=52)
Aspirin (75 mg/day)	28 (78%)	34 (65%)
Calcium (<1g/day)	12 (33%)	26 (50%)

of the obtained results was performed by odds ratio, its standard error and 95% confidence interval were calculated according to Altman (1991).

This work was carried out within the R & D "Optimization of early diagnostics and preventive treatment of perinatal complications caused by gestational endotheliopathy" № state registration 0121U109141.

Results. Discussion

Average period of the beginning of preventive therapy in subgroup with EP was 16±3,1 weeks of gestation, in LP subgroup - 16±1,4 weeks (Tab. 2).

According to table 3, even undergoing preventive therapy the percent of women with moderate and severe preeclampsia was 78,5% and 21,5% in A1 subgroup. These results are connected to untimely (89,3% started therapy after 12 week of gestation) and irregular intake of Aspirin. Even in one case of moderate PE we have marked disorder of utero-placental circulation and highly resistant blood flow in uterus arteries, which is mostly tied to delayed preventive therapy starting week 20, 5 times per week. Average period of preventive intake of Calcium in this subgroup was 17±2,4 weeks of gestation, in dose 600-800 mg/day. In subgroup A_2 the percent of moderate PE was 88,3, but this also shows ineffectiveness of this dose of Aspirin for prophylaxis of PE. Average period of preventive intake of Calcium in this subgroup was 16±1,7 weeks of gestation, in dose 600-800 mg/day.

As we see in table 4, obstetrical consequences of PE, such as morning sickness, edema, reverse blood blow and others, differ in subgroups, but to our opinion this is connected to different phenotypes of preeclampsia, not to preventive effect of drugs in this groups.

Severe neonatal consequences, such as distress and intrauterine fetal growth restriction, are traditionally worse in subgroup with early preeclampsia, even with aspirin intake. In LP subgroup we have marked high percent of big fetus and decreased blood flow in MUA, which indicates ineffectiveness of preventive dose starting from week 14 of gestation (Tab. 5).

We compared our results to a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, that randomly assigned 1776 women with singleton pregnancies who were at high risk for preterm preeclampsia to receive aspirin, at a dose of 150 mg per day, or placebo from 11 to 14 weeks of gestation until 36 weeks of gestation. Treatment in this trial with low-dose aspirin in women at high risk for preterm preeclampsia resulted in a lower incidence of this diagnosis than placebo, but there were no significant between-group differences in the incidence of neonatal adverse outcomes or other adverse events [11].

Also, USPSTF concludes with moderate certainty that there is a substantial net benefit of daily low-dose aspirin use to reduce the risk for preeclampsia, preterm birth, small for gestational age/intrauterine growth restriction, and perinatal mortality in pregnant persons at high risk for preeclampsia. The USPSTF recommends the use of low-dose aspirin (81 mg/d) as preventive medication for preeclampsia after 12 weeks of gestation in persons who are at high risk for preeclampsia [4].

In meta-analysis of 1,609 articles, 23 randomized trials,

Table 2. The beginning of aspirin intake in subgroups.

Period (weeks of pregnancy)	EP (n_{a1}=28)	LP (n_{a2}=34)
10-12 weeks	3 (10,7%)	-
12-14 weeks	1 (2,8%)	-
14-16 weeks	6 (21,4%)	9 (26,5%)
16-18 weeks	8 (28,6%)	15 (44,1%)
18-20 weeks	3 (10,7%)	10 (29,4%)
>20 weeks	7 (25%)	-

Table 3. Severity of PE in subgroups with preventive therapy.

	EP (n_{a1}=28)		LP (n_{a2}=34)	
Severity of PE	Moderate	Severe	Moderate	Severe
	22 (78,5%)	6 (21,5%)	30 (88,3%)	4 (11,7%)

Table 4. Obstetrical complications of PE in subgroups with preventive therapy.

Name of pathology	EP (n_{a1}=28)	LP (n_{a2}=34)
Primipara	21 (75%)	23 (67,6%)
Morning sickness	3 (10,7%)	1 (2,9%)
Edema	8 (28,6%)	5 (14,7%)
Polyhydramnion	2 (7,1%)	1 (2,9%)
Olygohydramnion	9 (32,1%)	-
↓FPC	6 (21,4%)	2(5,8%)
↓UPC	-	1 (2,9%)
Reverse blood flow	1 (2,8%)	-
Highly resistive blood flow	1 (2,8%)	-
C-section	15 (53,6%)	13 (38,2%)
Blood loss >0,5%	11 (39,2%)	14 (41,2%)

Table 5. Neonatal complications of PE in subgroups with preventive therapy.

Name of condition	Підгрупа РП (n_{a1}=28)	Підгрупа ПП (n_{a2}=34)
Big fetus	3 (10,7%)	3(8,8%)
↓blood flow in MUA	3 (10,7%)	2 (5,9%)
Distress	3 (10,7%)	1 (3,4%)
UFGR	1 (2,8%)	-
Low weight fetus	4 (14,3%)	1 (3,4%)
Low marks according to Apgar	5 (17,9%)	3 (8,8%)
Neonatal jaundice	1 (2,8%)	-

which included 32,370 women, fulfilled the inclusion criteria. In preterm preeclampsia, women assigned at random to 150 mg experienced a significant 62% reduction in risk of preterm preeclampsia (RR=0.38; 95% CI: 0.20-0.72; p=0.011). Aspirin doses <150 mg produced no significant reductions. The number needed to treat with 150 mg of aspirin was 39 (95% CI: 23-100). There was a maximum 30% reduction in risk of all gestational age preeclampsia at all aspirin doses [14].

When speaking about calcium supplements we've made an overlook of articles which included 27 studies, with 28 492 pregnant women were included. The results showed calcium supplement was associated with lower incidence of preeclampsia (RR 0.51, 95% CI: 0.40 to 0.64) and gestational hypertension (RR 0.70, 95% CI: 0.60 to 0.82). Sub-analyses revealed high-dose (1.2-2 g/day), moderate-dose (0.6-1.2 g/day), and low-dose (<0.6 g/day) of calcium supplement could reduce the risk of preeclampsia. For gestational hypertension, only high dose and moderate dose groups were associated with reducing the risk of gestational hypertension [7, 12]. Another placebo-controlled trial conducted between July 12, 2011, and Sept 8, 2016, in South Africa, Zimbabwe, and Argentina of calcium supplementation that commenced before pregnancy until 20 weeks' gestation, compared with placebo, also did not show a significant reduction in recurrent pre-eclampsia [6].

Conclusions and perspectives for further developments

1. We didn't define significant preventive differences in preeclampsia phenotype compared subgroups.

2. Aspirin in dose of 75 mg/day and Calcium <1g/day is ineffective, also taking to account irregular intake - for 4-5-6 times per week.

3. Preventive therapy requires definite period of beginning - 12 weeks of gestation and systemic everyday intake of drugs.

In future, we need to explore a perfect dose of aspirin and calcium supplementation to prevent preeclampsia and hypertensive disorders in pregnancy.

References

[1] Abbasalizadeh, S., Abam, F., Mirghafourvand, M., Abbasalizadeh, F., Taghavi, S., & Hajizadeh, K. (2020). Comparing levels of vitamin D, calcium and phosphorus in normotensive pregnant women and pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.,* 40(8), 1069-1073. doi: 10.1080/01443615.2019.1678575

[2] Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F. Doret-Dion, M., Gaucherand, P., Tsatsaris, V. (2017). Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs,* 77(17), 1819-1831. doi: 10.1007/s40265-017-0823-0

[3] Atallah, A., Lecarpentier, E., Goffinet, F., Gaucherand, P., Doret-Dion, M., & Tsatsaris V. (2019). Aspirin and preeclampsia. *Presse Med.,* 48(1/1), 34-45. doi: 10.1016/j.lpm.2018.11.022

[4] Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., Cabana, M., Caughey, A. B., Davis, E. M., … & Wong, J. B. (2021). Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 326(12), 1186-1191. doi: 10.1001/jama.2021.14781

[5] Gatford, K. L., Andraweera, P. H., Roberts, C. T., & Care, A. S. (2020). Animal Models of Preeclampsia. Causes, Consequences, and Interventions. *Hypertension,* 75(6), 1363-1381. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14598

[6] Hofmeyr, G. J., Betran, A. P., Singata-Madliki, M., Cormick, G., Munjanja, S. P., Fawcus, S., … & Belizan, J. M. (2019). Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet,* 393(10169), 330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X

[7] Khaing, W., Arj-Ong Vallibhakara, S., Tantrakul, V., Vallibhakara, O., Rattanasiri, S., McEvoy, M., … & Thakkinstian, A. (2017). Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients,* 9(10), 1141. doi: 10.3390/nu9101141

[8] Loussert, L., Vidal, F., Parant, O., Hamdi, S. M., Vayssiere, C., & Guerby, P. (2020). Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn.,* 40(5), 519-527. doi: 10.1002/pd.5645

[9] Murashko, A. V., Fayzullin, A. L., & Murashko L. E. (2015). Ангиогенные факторы роста в патогенезе преэклампсии [Angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia]. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева - V. F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology,* 2(3), 4-7.

[10] Roberge, S., Nicolaides, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N., & Bujold, E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.,* 216(2), 110-120.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076

[11] Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O'Gorman, N., Syngelaki, A., Matallana, C. de Paco, … & Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.,* 377(7), 613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559

[12] Sun, X., Li, H., He, X., Li, M., Yan, P., Xun, Y., … & Zhang, X. (2019). The association between calcium supplement and preeclampsia and gestational hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Pregnancy,* 38(2), 129-139. doi: 10.1080/10641955.2019.1593445

[13] Ting-ting Xu Fan Zhou, Chun-yan Deng, Gui-qiong Huang, Jin-ke Li, Xiao-dong Wang. (2015). Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 17(7), 567-73. doi: 10.1111/jch.12541

[14] Van Doorn, R., Mukhtarova, N., Flyke, I. P., Lasarev, M., Kim, KM., Hennekens, C. H., & Hoppe, K. K. (2021). Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One,* 16(3), e0247782. doi: 10.1371/journal.pone.0247782

АСПІРИН ТА КАЛЬЦІЙ ЯК ПРЕВЕНТИВНА ТЕРАПІЯ У ЖІНОК З РАННЬОЮ ТА ПІЗНЬОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Піскун А. О.

Анотація. *Прееклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку є основними причинами перинатальної смерті та інвалідності у тих, хто вижив. Покази до прийому аспірину під час вагітності основна із причин дебатів на сьогодні. Має*

бути визначена оптимальна доза, що варіюється від 75 до 150 мг/добу. Метою дослідження було оцінити вплив низьких доз аспірину та кальцію на профілактику прееклампсії. Під час дослідження було проведено проспективний аналіз ефективності профілактичного прийому аспірину та кальцію серед 88 вагітних з прееклампсією, на базі КНП ВМК ПБ №1, в період з 2016 по 2018 роки. Жінок було розділено на дві досліджувані групи: I - 36 жінок з ранньою прееклампсією (РП), II група - 52 жінки з пізньою прееклампсією (ПП); з яких у першій підгрупі 28 жінок та 34 - у другій, отримували аспірин в дозі 75 мг починаючи з 12-14 тижня вагітності. Також у групі РП - 12 та у групі ПП - 26 жінок отримували кальцій в низьких дозах (<1 г/добу). Було визначено основні діагностично значущі показники та проведено порівняльний аналіз у кожній групі. Під час статистичної обробки даних вираховували вірогідність шансів, його стандартну похибку та 95% довірчий інтервал, відповідно до Altman (1991). Значущих превентивних відмінностей для фенотипів прееклампсії в досліджуваних групах нами не було визначено. Аспірин у дозі 75 мг/добу та кальцій у дозі до 1г/добу, враховуючи нерегулярність прийому (4-5-6 раз на тиждень), не залежно від фенотипу прееклампсії, профілактичної дії не чинять. Превентивна терапія прееклампсії потребує чіткого терміну початку (до 12 тижнів) та систематичного прийому препаратів (щоденно). У майбутньому необхідно визначити ідеальну дозу аспірину та добавок кальцію для профілактики прееклампсії та гіпертензивних розладів під час вагітності.

Ключові слова: *превентивна терапія, прееклампсія, аспірин, кальцій.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

МЕТОДИКИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-16
УДК: 616-089-053.82:378.1

ПОРІВНЯННЯ УСПІШНОСТІ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

Хіміч С. Д.[1], Бурковський М. І.[1], Ошовський І. Н.[1], Чемерис О. М.[2], Фуніков А. В.[1], Лутковський Р. А.[1], Чорнопищук Р. М.[1], Превар А. П.[1], Кателян О. В.[1]
[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
[2]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:
e-mail: *burcov@gmail.com*

Статтю отримано 11 листопада 2021 р.; прийнято до друку 17 грудня 2021 р.

Анотація. *Відомо, що через пандемію, викликаною COVID-19, у закладах вищої медичної освіти України було запроваджено дистанційну форму навчання. Разом з тим, на сьогодні практично відсутні матеріали, присвячені вивченню успішності студентів при різних формах навчального процесу. Це спонукало нас виконати дослідження, метою якого стало вивчення результатів навчання студентів на кафедрі загальної хірургії при дистанційній формі навчального процесу та порівняння їх з відповідними, що були отримані при традиційному навчанні. У дослідження були включені вітчизняні студенти III (508 студентів) і II (244 студентів) курсів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, що проходили навчання з дисциплін "Загальна хірургія", "Сестринська практика", "Догляд за хворими" з використанням різних форм навчального процесу: дистанційної та традиційної. Для порівняння були застосовані такі параметри як: традиційна оцінка, кількість балів за підсумковий модульний контроль, загальна кількість балів, отримана після закінчення вивчення навчальної дисципліни, кількість пропусків практичних занять, кількість незадовільних оцінок, оцінка за відпрацьоване заняття. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета ліцензійної програми для статистичного аналізу Statistica 6.0 з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів (використовували критерій χ^2 з рівнем значущості $p \leq 0,05$). Проведений аналіз показників успішності після застосування різних форм навчання показав, що дистанційна форма навчального процесу суттєво не впливає на кінцеву успішність вітчизняних студентів, зокрема з дисциплін "Загальна хірургія", "Сестринська практика". Однак, при дистанційній формі навчання, за відсутності особистого контролю з боку викладача, за опрацюванням практичних навичок студентами, а також можливості їх реального виконання, визначена тенденція до завищення студентам їх кінцевої оцінки за практичне заняття.*

Ключові слова: *дистанційна форма навчання, традиційна форма навчання, успішність студентів.*

Вступ

Відомо, що через пандемію, викликаною COVID-19, у закладах вищої медичної освіти України було запроваджено дистанційну форму навчання. Тим не менше, такий вимушений перехід з очної на дистанційну форму навчання сприяв активізації використання нових інформаційних технологій, переосмислення ролі викладача, продемонстрував потенційні можливості широкомасштабного впровадження у навчальний процес онлайн-технологій [6]. На весні 2021 року у Харкові та Тернополі відбулись науково-практичні конференції, що були присвячені актуальним проблемам вищої медичної освіти. У матеріалах даних конференцій, зокрема, були висвітлені як проблемні, так і позитивні моменти впровадженої форми дистанційного навчання у вищих медичних навчальних закладах України [1, 4]. Разом з тим, оскільки на сьогодні, практично відсутні матеріали щодо успішності навчання при різних формах навчального процесу, ця обставина спонукала нас виконати дослідження, метою якого стали вивчення результатів навчання студентів на кафедрі загальної хірургії при дистанційній формі навчального процесу та порівняння їх з відповідними, що були отримані при традиційному навчанні.

Матеріали та методи

До проведення аналізу успішності серед вітчизняних студентів на кафедрі загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова було залучено 126 студентів III курсу медичного факультету №1, що вивчали дисципліну "Загальна хірургія" в дистанційному режимі, та 135 студентів того ж курсу, що вивчали дисципліну за традиційною формою навчального процесу. Також було проведено порівняння успішності з дисципліни "Сестринська практика" 120 студентів III курсу після дистанційного навчання з успішністю 127 студентів III курсу, що навчались offline. Ще дві групи для порівняння після вивчення дисципліни "Догляд за хворими" склали студенти II курсу також медичного факультету №1 (з них 109 навчались в online-режимі та 132 - offline). Для порівняння були застосовані такі параметри як: традиційна оцінка, кількість балів за підсумковий модульний контроль, загальна кількість балів, отримана після закінчення вивчення навчальної дисципліни, кількість пропусків практичних занять, кількість незадовільних оцінок, оцінка за відпрацьоване заняття. Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета ліцензійної програми для статистичного аналізу Statistica 6.0 з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Для зіставлення якісних показників використовували критерій χ^2. Відмінності між порівнюваними показниками вважали статистично дос-

товірними при рівні значущості p?0,05.

Робота виконана в рамках "Ініціативна робота".

Результати. Обговорення

Як позитивні, так і негативні моменти дистанційної форми навчального процесу були ретельно висвітлені в матеріалах відповідних науково-практичних конференцій: XVIII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams "Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення" (Тернопіль, 20-21 травня 2021 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки" (м. Харків, 8 квітня 2021 р.) [2, 3, 5, 7, 8, 9, 10].

Загалом, наші висновки з цього приводу співпадають із висновками колег. Однак ми хотіли б виділити позитивні та негативні моменти, щодо впровадження дистанційної форми навчального процесу. Основним позитивним моментом запровадження online-режиму навчання є те, що викладачі кафедри оволоділи сучасними інформаційно-комунікативними технологіями, що призвело до появи цілої низки навчальних матеріалів у віртуальній формі (лекції, презентації для практичних занять, відеоматеріали, присвячені виконанню практичних навичок тощо), які після відновлення традиційної форми навчального процесу також можуть бути з успіхом застосовані. Основним недоліком вважаємо відсутність можливості у студентів реально опанувати практичні навички під безпосереднім контролем викладача. Ще одним важливим негативом виявилось те, що відсутність однакових технологічних умов на різних клінічних базах не дозволяла застосовувати всі можливості платформ для дистанційного навчання при демонстрації практичних дій та організації інтерактивних форм навчального процесу.

Слід підкреслити й те, що в нашій практиці був короткочасний період, коли навчальний процес організовувався за змішаною формою, при цьому частина студентів академічної групи була присутня на занятті, а інша приєднувалась до нього дистанційно. При такому навчанні мала місце можливість демонстрації практичних дій викладачем та їх опрацювання присутніми студентами, а студенти, що були приєднані до заняття дистанційно, відповідно, мали можливість спостерігати за цим процесом, оцінювати правильність виконання та, за необхідності, надавати коментарі. Але така форма навчального процесу вимагає ще більш суттєвого технічного забезпечення: наявність окремої мобільної відеокамери; відповідний мобільний мікрофон для контакту між студентами, достатня пропускна здатність мережі інтернету тощо.

Результати навчання студентів з дисципліни "Загальна хірургія" при різних формах навчального процесу представлені в таблицях 1 і 2. Порівняння показників показало, що середня оцінка, отримана студентами після завершення курсу загальної хірургії за традиційною шкалою при дистанційній формі навчання, достовірно не відрізнялась від відповідної оцінки, отриманої студентами при традиційному навчальному процесі ($p>0,05$). Також не відзначено достовірної різниці між відповідними середніми показниками кількості балів, отриманих після підсумкового модульного контролю ($p>0,05$). Середні значення загальної суми балів за ECTS, отримані студентами після завершення навчання на кафедрі загальної хірургії при різних формах навчального процесу, також достовірно не відрізнялись ($p>0,05$). Таким чином даний порівняльний аналіз демонструє, що дистанційна форма навчального процесу суттєво не впливає на кінцеву успішність студентів, зокрема з дисципліни "Загальна хірургія".

Щодо показника, що відображає кількість пропущених практичних занять на одного студента, то можемо відзначити тільки тенденцію до його зменшення у студентів, що навчались online, достовірної різниці між відповідними показниками у групах студентів з різною формою навчального процесу також не виявлено ($p>0,05$). Отже, віртуальне навчання ніяк не сприяло зменшенню кількості прогулів практичних занять студентами. Несуттєво вищий показник середньої оцінки за відпрацювання пропущеного заняття при дистанцій-

Таблиця 1. Результати навчання студентів з дисципліни "Загальна хірургія" при різних формах навчального процесу.

Форма навчального процесу	n	Традиційна оцінка (M±m)	Бали, отримані за підсумковий модульний контроль (M±m)	Загальна сума балів, отриманих після закінчення курсу (M±m)
Online	122	4,13±0,04	71,26±0,06	170,57±1,27
Offline	132	4,10±0,04	71,03±0,05	169,96±1,33

Примітка. n - загальна кількість студентів.

Таблиця 2. Результати навчання студентів з дисципліни "Загальна хірургія" при різних формах навчального процесу.

Форма навчального процесу	n	Кількість пропусків практичних занять		Середня оцінка за відпрацювання пропущеного заняття (M ± m)	Кількість незадовільних оцінок		Кількість студентів, що прийняли участь в наукових дослідження	
		n	n/1 студ.		n	n/1 студ.	n	n/1 студ.
Online	122	98	0,80	3,98±0,11	23	0,18	2	1,64
Offline	132	115	0,87	3,79±0,06	57	0,43	9	6,68
P (χ^2)		>0,05 (2,16)		>0,05	≤0,05 (17,39)		≤0,05 (4,10)	

Примітка. n - загальна кількість студентів.

Таблиця 3. Результати навчання студентів з дисципліни "Сестринська практика" на кафедрі загальної хірургії при різних формах навчального процесу.

Форма навчального процесу	n	Традиційна оцінка (M ± m)	Кількість пропусків практичних занять		Середня оцінка за відпрацювання пропущеного заняття (M ± m)	Кількість незадовільних оцінок	
			n	n/1 студ.		n	n/1 студ.
Online	120	4,03±0,04	15	0,13	4,10±0,10	1	0,008
Offline	121	3,95±0,04	59	0,49	3,83±0,13	8	0,066
P (χ^2)		>0,05	≤0,001 (37,23)		>0,05	≤0,05 (5,60)	

Примітка. n - загальна кількість студентів.

Таблиця 4. Результати навчання студентів з дисципліни "Догляд за хворими" на кафедрі загальної хірургії при різних формах навчального процесу.

Форма навчального процесу	n	Традиційна оцінка (M ± m)	Кількість пропусків практичних занять		Середня оцінка за відпрацювання пропущеного заняття (M ± m)	Кількість незадовільних оцінок	
			n	n/1 студ.		n	n/1 студ.
Online	101	4,33±0,04	45	0,45	3,93±0,12	12	0,12
Offline	121	3,91±0,05	50	0,41	3,52±0,14	57	0,47
P (χ^2)		≤0,001	>0,05 (0,23)		>0,05	≤0,001 (31,89)	

Примітка. n - загальна кількість студентів.

ному навчанні, на нашу думку, свідчить про певну різницю форми організації процесу відпрацювання при різних варіантах навчання, а також про деякі прояви лояльності викладачами при оцінюванні відробок практичних занять в online режимі. Про це також свідчать відповідні показники, що відображають середню кількість незадовільних оцінок на одного студента. При дистанційній формі середня кількість виставлених на одного студента незадовільних оцінок виявилась значно меншою ($p \leq 0,05$; $\chi^2=17,39$). Після дистанційного навчання не змогли закінчити позитивно курс 4 (3,18%) студенти, після традиційного - 3 (2,22%).

Привертає увагу те, що негативним наслідком дистанційної форми навчання стало суттєве, статистично достовірне, зменшення кількості студентів, які приймають участь у виконанні наукових досліджень. Так при традиційній формі навчання до даного виду діяльності було залучено 6,68% студентів, а при дистанційній - тільки 1,64% ($p \leq 0,05$; $\chi^2=4,10$). Певною мірою даний результат опосередковано демонструє про зменшення активності сумісної наукової роботи зі студентами на кафедрі під час дистанційного навчального процесу.

Щодо успішності студентів після закінчення навчання з дисципліни "Сестринська практика", то можемо відзначити наступне (табл. 3). Достовірної різниці між середніми значеннями кінцевої оцінки за традиційною шкалою для студентів, що навчались online, і студентів, що навчались offline, визначено не було ($p>0,0,5$). Отже на успішність студентів з цієї дисципліни дистанційне навчання негативного впливу не мало. Відзначена суттєво менша кількість пропущених занять у групі студентів, що навчались дистанційно. Даний результат, на нашу думку, пов'язаний з усвідомленням студентами певних труднощів, що виникають при відпрацюванні пропусків на трьох різних кафедрах, що включенні до викладання дисципліни "Сестринська практика". Можливо саме ця обставина стимулювала студентів бути присутніми на максимальній кількості практичних занять, з огляду на той досвід, що вони отримали при вивченні дисципліни "Догляд за хворими", до викладання якої також залучені три різні кафедри. Оцінки за відпрацювання пропущеного заняття при дистанційній формі мали тенденцію до завищення, а кількість виставлених незадовільних оцінок при цій формі навчання була значно меншою у порівнянні з відповідним показником у студентів, що навчались традиційно. Після дистанційного навчання, студентів, що не закінчили курс не було, після традиційного - таких виявилось 6 (4,72%) студентів.

Результати навчання студентів з дисципліни "Догляд за хворими" представлені в таблиці 4. Нами відзначено суттєво вищий середній показник традиційної оцінки у студентів, що навчались в online-режимі (4,33 проти 3,91; p?0,001). Ми вважаємо, що це пов'язано з тим, що у викладачів не було можливості адекватно оцінити студента, а саме його здатності вирішувати практичні завдання за умов проведення практичного заняття за межами реального хірургічного відділення. Даний результат, швидше є негативним, і досить чітко демонструє недоліки дистанційного навчання. Різниці між кількістю пропущених занять не відзначено. Дана обставина швидше пов'язана з відсутністю у студентів II курсу, що вперше приходять на навчання на клінічні кафедри, усвідомлення труднощів процесу відпрацювання на трьох різних кафедрах, що залучені до викладання даної дисципліни. Середня оцінка за відпрацювання пропущених занять мала тенденцію до завищення у студентів, що навчались дистанційно, і суттєво не відрізнялась від відповідного показника у студентів, що навчались за традиційною формою навчання ($p>0,0,5$). Кількість незадовільних оцінок, як і при вивченні студентами III курсу дис-

ципліни "Сестринська практика", була значно меншою саме у студентів, що навчались дистанційно ($p \leq 0{,}001$). Даний результат ми пов'язуємо з певним рівнем лояльності викладачів при дистанційній формі навчання та відсутністю можливості під час практичного заняття проконтролювати результати реального виконання практичних навичок студентами. Після дистанційного навчального процесу не закінчили курс 8 студентів (7,34%), а серед студентів, що навчались традиційно - 11 (8,33%).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дистанційна форма навчання є ефективним тимчасовим інструментом реалізації навчально-педагогічного процесу в умовах карантину. Інформаційні технології, що застосовуються при дистанційній формі навчання, можуть бути успішно використаними після відновлення традиційної очної форми навчання.

2. Для медичних спеціальностей дистанційна форма навчання не може бути основною, адже вона не дає змоги опанувати практичні навички на відповідному рівні, хоча така форма може бути застосована для засвоєння теоретичної інформації з частковим опануванням студентами практичної частини матеріалу.

3. Дистанційна форма навчального процесу суттєво не впливає на кінцеву успішність вітчизняних студентів, зокрема з дисциплін "Загальна хірургія", "Сестринська практика", "Догляд за хворими".

У подальших дослідженнях планується провести порівняльний аналіз успішності при різних формах навчального процесу серед іноземних студентів після вивчення ними дисциплін "Загальна хірургія", "Сестринська практика", "Догляд за хворими".

Список посилань - References

[1] *Actual problems of higher medical education and science*, Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation. (Kharkiv, April 8, 2021). (205 p.) [*Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки*, Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 8 квітня 2021 р.). (205 с.)]. Харків: ХНМУ - Kharkiv: KhNMU.

[2] Andrusha, A. B. (2021). Забезпечення освітнього процесу в умовах дистанційного навчання в медичному університеті - зворотний бік медалі [Ensuring the educational process in the conditions of distance learning at the medical university is the other side of the coin]. В *Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки*, Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Харків, 8 квітня 2021 року). (сс. 14-15). [In *Actual problems of higher medical education and science*, Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation. (Kharkiv, April 8, 2021). (pp14-15)]. Харків: ХНМУ - Kharkiv: KhNMU.

[3] Belous, O. S., Dyudina, I. O., & Belous, S. V. (2021). Оцінка найбільш поширених проблем, що виникають з дистанційної форми навчання в учасників освітнього процесу вищого навчального закладу медичного профілю [Assessment of the most common problems arising from distance learning in participants in the educational process of higher medical education]. В *Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки*, Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Харків, 8 квітня 2021 р.). (сс. 31-33). [In *Actual problems of higher medical education and science*, Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation. (Kharkiv, April 8, 2021)]. (pp. 31-33). Харків: ХНМУ - Kharkiv: KhNMU.

[4] *Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*, Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams (Ternopil, May 20-21, 2021). (592 p.) [*Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams (Тернопіль, 20-21 травня 2021 р.). (592 с.)]. Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.

[5] Frolova, T. V., Tereshchenkova, I. I., Lazurenko, V. V., Sinyaeva, I. R, Atamanova, O. V., Senatorova, A. V., & Osman, N. S. (2021). Особливості організації дистанційного навчання при викладанні клінічних дисциплін: очами студентів [Features of the organization of distance learning in the teaching of clinical disciplines: through the eyes of students]. В *Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams. (Тернопіль, 20-21 травня 2021). (сс. 485-487). [In *Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*, Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams. (Ternopil, May 20-21, 2021)]. (pp. 485-487). Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.

[6] Korda, M. M., Shulgay, A. G., Mashtalir, A. I., & Chornomidz, A. V. (2021). Дистанційне навчання - вимушений захід чи вимога часу (на прикладі Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України) [Distance learning - a forced measure or a requirement of time (on the example of Ternopil National Medical University named after I. Gorbachev, Ministry of Health of Ukraine)]. В *Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams (Тернопіль, 20-21 травня 2021). (сс. 3-13). [Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams "*Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*" (Ternopil, May 20-21, 2021). (pp. 3-13)]. Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.

[7] Petrov, E. E., Ivanytska, T. A., Kozakevich, O. B., Treumova, S. I. (2021). Дистанційний метод медичної освіти: деякі переваги, недоліки, перспективи та вимоги до викладача [Distance method of medical education: some advantages, disadvantages, prospects and requirements for the teacher]. В *Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки*, Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. (м. Харків, 8 квітня 2021 року). (сс. 153-155). [In *Actual problems of higher medical education and science*, Proceedings of the All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation. (Kharkiv,

April 8, 2021)]. (pp. 153-155). Харків: ХНМУ - Kharkiv: KhNMU.
[8] Popova, L. D., Nakonechna, O. A., Stetsenko, S. O., & Vasilieva, I. M. (2021). Дистанційна форма освітнього процесу: переваги, недоліки, шляхи удосконалення [Distance form of educational process: advantages, disadvantages, ways to improve]. В *Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams. (Тернопіль, 20-21 травня 2021). (сс. 404-406). [In *Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*, Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams. (Ternopil, May 20-21, 2021). (pp. 413-414)]. Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.
[9] Rudyak, Yu. A., Didukh, V. D., Maykhruk, Z. V., Bagriy-Zayats, O. A., Gorkunenko, A. B., & Palasyuk, B. M. (2021). Освітній процес в умовах пандемії [Educational process in a pandemic]. В *Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams. (Тернопіль, 20-21 травня 2021). (сс. 413-414). [In *Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*, Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams. (Ternopil, May 20-21, 2021). (pp413-414)]. Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.
[10] Tkachenko, O. I., Maksimovsky, V. E., & Pirogov, V. V. (2021). Навчально-методичне забезпечення при викладанні хірургічних дисциплін в умовах пандемії коронавірусу [Educational and methodological support in the teaching of surgical disciplines in a coronavirus pandemic]. В *Актуальні питання вищої медичної (фармацевтичної) освіти: виклики сьогодення та перспективи їх вирішення*, Матеріали XVIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю в онлайн-режимі за допомогою системи Microsoft Teams. (Тернопіль, 20-21 травня 2021). (сс. 458-464). [In *Current issues of higher medical (pharmaceutical) education: current challenges and prospects for their solution*, Proceedings of the XVIII All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation online using Microsoft Teams. (Ternopil, May 20-21, 2021). (pp. 458-464)]. Тернопіль: ТНМУ - Ternopil: TNMU.

COMPARISON OF STUDENT PERFORMANCE ON THE DEPARTMENT OF GENERAL SURGERY WITH DIFFERENT FORMS OF THE EDUCATIONAL PROCESS

Khimich S. D., Burkovskyi M. I., Oshovsky I. N., Chemerys O. M., Funikov A. V., Lutkovskyi R. A., Chornopyschuk R. M., Prevar A. P., Katelyan O. V.

Annotation. *It is known that due to the pandemic caused by COVID-19, distance learning has been introduced in higher medical education institutions of Ukraine. However, today there are virtually no materials devoted to the study of student performance in various forms of educational process. This prompted us to perform a study aimed at studying the learning outcomes of students at the Department of General Surgery in the distance form of the educational process and comparing them with those that were obtained in traditional education. The study included domestic students of III (508 students) and II (244 students) courses of Vinnytsia National Medical University, who were trained in the disciplines of "General Surgery", "Nursing Practice", "Patient Care" using different forms of the educational process: distance and traditional. For comparison, the following parameters were used: traditional assessment, the number of points for the final module control, the total number of points obtained after graduation, the number of absences from practical classes, the number of unsatisfactory grades, grade for completed class. Statistical data processing was performed using the license program package for statistical analysis Statistica 6.0 using non-parametric methods of evaluation of the results (using the criterion χ^2 with a significance level of p?0.05). The analysis of performance indicators after the use of various forms of education showed that the distance form of the educational process does not significantly affect the final success of domestic students, in particular in the disciplines of "General Surgery", "Nursing Practice". However, in the case of distance learning, in the absence of personal control by the teacher over the development of practical skills by students, as well as the possibility of their actual implementation, there is a tendency to overestimate students' final grades for practical training.*

Keywords: *distance learning, traditional learning, student achievement.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-17
UDC: 617.54-089.5:616.24-06-089.163

INDICATIONS OF OXYGENATION AFTER THORACIC OPERATIONS DEPENDING ON THE METHOD OF SELECTION OF DUAL ENDOBRONCHIAL TUBE USED

Usenko O. Yu., Sydiuk A. V., Sydiuk O. Ye., Klimas A. S., Savenko G. Yu., Teslia O. T.
SI "Shalimov National Institute of Surgery and Tranplantology" NAMS of Ukraine (30 Heroyv Sevastopolya Str., Kyiv, Ukraine, 03680)

Responsible for correspondence:
e-mail: *siduk1978@gmail.com*

Received: December, 06, 2021; Accepted: January, 10, 2022

Annotation. *Pulmonary complications are a key problem in the postoperative period in patients with diseases of the thoracic cavity. They are characterized as the main factors of longer recovery and hospital mortality. The aim of the study was to compare the indicators of oxygenation of patients and the number of postoperative pulmonary complications after thoracic surgery, depending on the method used to select a dual endobronchial tube. The study was performed on 192 patients with diseases of the thoracic cavity (esophagus, lungs, mediastinum), operated on in the thoracoabdominal department of the Shalimov National Institute of Surgery and Tranplantology. A retrospective comparison group - 96 patients after thoracic surgery, which used the choice of DLT size according to the well-known method of Slinger "according to the patient's height". The study group consisted of 96 patients after thoracic surgery, in which the choice of the size of the dual endobronchial tube was used according to the developed method (according to the formula that evaluates morphometric indicators of height, sex and diameter of the left main bronchus). EZR v 1.54 statistical software was used for statistical calculations. (graphical user interface for statistical software R version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Pulmonary complications developed in 33 (34.4%) patients of the control group and in 13 (13.5%) patients of the study group, the difference was statistically significant, p=0.001. One-factor analysis revealed a link between the risk of complications and the indicators method, sex, PaCO2, PaO2. For the study group, the risk of complications is lower (p=0.001), BP=0.30 (95% CI 0.15-0.61) compared with the control group. The risk of complications for men is higher (p=0.048), BP=2.33 (95% CI 1.01-5.37) compared to women. An increase in the risk of complications with an increase in PaCO2 (p<0.001), BP=1.34 (95% CI 1.21-1.49) with an increase in the indicator by 1 unit, respectively. With increasing PaO2, the risk of complications decreases (p<0.001): BP=0.96 (95% CI 0.94-0.98) - with increasing 1 unit. Thus, the application of the proposed method in comparison with the traditional method reduces (p=0.001) the number of postoperative pulmonary complications by 2.5 times (from 34.4% to 13.5%).*
Keywords: *thoracic anesthesiology, single-lung ventilation, pulmonary complications.*

Introduction

Operations on the thoracic cavity lead to severe violations of chest muscle contractions, alveolar ventilation after prolonged single-lung ventilation, which leads to reduced oxygenation, collapse of the alveoli, decreased tidal volume, vital capacity of the lungs in the postoperative period [2, 10, 11].

Determination of respiratory function in the postoperative period is important in terms of prescribing preventive measures to prevent the development of disorders of evacuation of bronchial secretions, which can lead to bronchial obstruction and the development of atelectasis. Which in turn leads to the development of lung infection [5, 6].

Among the preventive measures, first of all, it should be noted the correct selection of the dual lumen endobronchial tube (DLT) for single-lung ventilation during surgery [4, 15]. We have developed a mathematical formula for the selection of DLT based on a comprehensive assessment of the height, sex and diameter of the left main bronchus of patients [12].

The aim of the study - compare the indicators of oxygenation of patients and the number of postoperative pulmonary complications after thoracic surgery, depending on the method used to select a bifurcated endobronchial tube.

Materials and methods

The study was performed on 192 patients with diseases of the thoracic cavity (esophagus, lungs, mediastinum), operated on in the thoracoabdominal department of the Shalimov National Institute of Surgery and Tranplantology. A retrospective comparison group - 96 patients after thoracic surgery, which used the choice of LDT size according to the well-known Slinger method "according to the patient's height" [10, 11]. The study group consisted of 96 patients after thoracic surgery, in which the choice of the size of the bifurcated endobronchial tube was used according to the developed method (according to the formula that evaluates morphometric indicators of growth, sex and diameter of the left main bronchus (DLMB)).

EZR v 1.54 statistical software was used for statistical calculations. (graphical user interface for statistical software R version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Patients in both groups were comparable in age, sex, height, weight, DLMB, ASA scale (Table 1), p>0.05 in all indicators.

The distribution of № LDT patients in the study and control groups did not differ, p=0.752 (Table 2).

The research was performed as part of SRW "Improve methods of surgical treatment and postoperative analgesia

Table 1. General characteristics of patients.

Indicator		Control group, n=96	Research group, n=96	The level of significance of the difference, p
Sex	w	27 (28,1)	29 (30,2)	0,874
	m	69 (71,9)	67 (69,8)	
Height		174,5 (168 - 176)	172 (168 - 176)	0,406
Weight		76 (69,5 - 82,5)	76 (70 - 86)	0,312
DLMB		1,295 (1,2 - 1,34)	1,29 (1,2 - 1,34)	0,738
Age		60 (56 - 65)	58 (56 - 64)	0,265
ASA	2	80 (83,3)	84 (87,5)	0,540
	3	16 (16,7)	12 (12,5)	

Note. Fisher's exact test or χ^2 - exact test is used in the comparison.

Table 2. Distribution of patients on the left dual endobronchial tube.

Indicator		Control group, n=96	Research group, n=96	The level of significance of the difference, p
№ Tube	35	21 (21,9)	21 (21,9)	0,752
	37	18 (18,8)	20 (20,8)	
	39	44 (45,8)	34 (35,4)	
	41	13 (13,5)	21 (21,9)	

Note. Fisher's exact test or χ^2 - exact test is used in the comparison.

of patients with esophageal diseases", State registration № 0117U007505.

Results. Discussion

In the study of PaO2 (oxygen saturation), they were higher ($p<0.05$) in patients in the study group (Fig. 1) compared with the control group from the 4th hour to the 48th hour of postoperative measurement.

There was also an increase in carbon dioxide saturation (PaCO2) in patients of the study and control groups at different time intervals. The value of this indicator was higher in patients of the control group (Fig. 2).

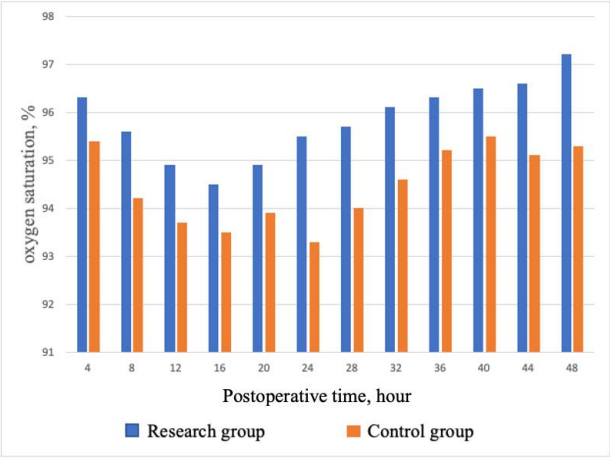


Fig. 1. Indicators of PaO2 in patients of the study and control groups at different time intervals.

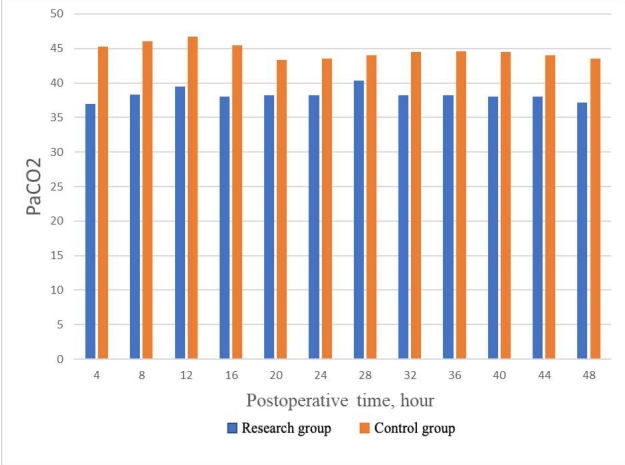


Fig. 2. PaCO2 values in patients of the study and control groups at different time intervals.

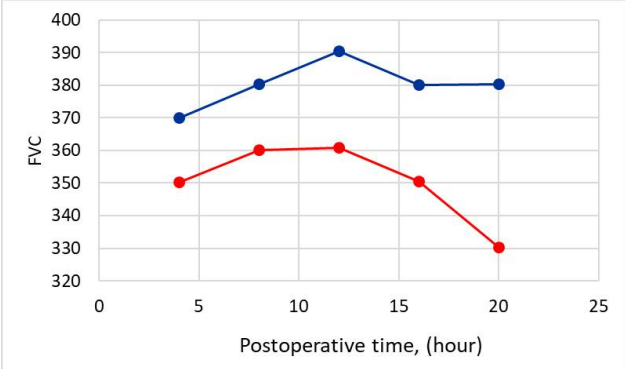


Fig. 3. FVC in patients of the study and control groups at different time intervals.

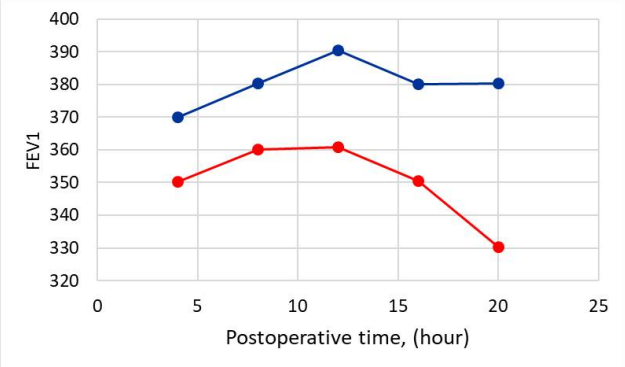


Fig. 4. FEV1 in patients of the study and control groups at different time intervals.

Thus, it was found that improving the method of choice of DLT in thoracic patients improves lung function, which is manifested by higher values of oxygen saturation and reduced PaCO2.

In the study of FVC (vital capacity of the lungs) and FEV1 (forced exhalation in 1 second) in patients of the study and control groups before surgery, the difference was not observed: 94.9±10.7 and 95.8±10.7, (p=0,71); 83.4±10.5 and 82.6±10.7 (p=0.74), respectively. In the postoperative period after 12 hours in both groups there was a decrease

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

Table 3. Coefficients of one-factor models of logistic regression for predicting the risk of complications.

Factorial feature		The value of the model coefficient, b±m	The level of significance of the difference between the coefficient of the model from 0, p	Odds ratio indicator (95% BP)
Method	Control	Reference		
	Research	-1,21±0,37	0,001	0,30 (0,15-0,61)
Sex	Women	Reference		
	Men	0,84±0,43	0,048	2,33 (1,01-5,37)
Height		0,050±0,027	0,061	-
Weight		0,018±0,013	0,151	-
DLMB		2,30±1,56	0,140	-
№Tube	35	Reference		
	37	0,12±0,59	0,837	-
	39	0,74±0,48	0,127	-
	41	0,59±0,57	0,301	-
Age		0,004±0,019	0,840	-
ASA	2	Reference		
	3	0,68±0,44	0,120	-
PaCO2		0,29±0,05	<0,001	1,34 (1,21-1,49)
PaO2		-0,041±0,009	<0,001	0,96 (0,94-0,98)
FEV1		-0,004±0,016	0,807	-

in these indicators, but in the study group less pronounced (p<0,05). Starting from 24 hours of the postoperative period, a gradual increase was observed, with almost preoperative values for patients of both groups after 72 hours. However, after 24 and 48 hours in patients of the study group, FVC and FEV1 were better (Fig. 3, 4).

Pulmonary complications developed in 33 (34.4%) patients of the control group and in 13 (13.5%) patients of the study group, the difference was statistically significant, p=0.001.

To confirm the effectiveness of the proposed method, the method of one-factor analysis of logistic regression models was used. As factorial factors that may be associated with the risk of pulmonary complications, the analysis was performed for 11 indicators: method of selection of DLT, sex, height, weight, DLMB, № tube, age, ASA, PaO2, PaCO2, FEV1 (Table 3).

One-factor analysis revealed a link between the risk of complications and the indicators method, sex, PaCO2, PaO2. For the study group, the risk of complications is lower (p=0.001), HS=0.30 (95% CI 0.15-0.61) compared with the control group. The risk of complications for men is higher (p=0.048), HS=2.33 (95% CI 1.01-5.37) compared to women. An increase (p<0.001) in the risk of complications with an increase in PaCO2 (p<0.001), HS=1.34 (95% CI 1.21-1.49) with an increase in the indicator by 1 unit, respectively. With increasing PaO2, the risk of complications decreases (p<0.001): HS=0.96 (95% CI 0.94-0.98) - with increasing 1 unit.

This analysis confirms the study of many authors [1, 3, 7, 8, 9, 13, 14] that with better oxygen saturation in the perioperative period the number of postoperative pulmonary complications decreases and, conversely, with increasing levels of PaCO2 in the blood the number of postoperative pulmonary complications increases proportionally.

Thus, a one-way analysis revealed an association (p=0.001) with the risk of pulmonary complications with the DLT method.

Conclusions and prospects for further development

1. Thus, the application of the proposed method in comparison with the traditional method allows to reduce (p=0.001) the number of postoperative pulmonary complications by 2.5 times (from 34.4% to 13.5%).

2. The technique of choosing a bifurcated endobronchial tube may be recommended for use in thoracic anesthesiology.

The use of the technique of determining the diameter of the dual endobronchial tube is a promising way to prevent ventilation disorders during thoracic surgery and reduce the number of postoperative pulmonary complications.

References

[1] Bakhos, C. T., Fabian, T., Oyasiji, T. O., Gautam, S., Gangadharan, S. P., Kent, M. S., … & Decamp, M. M. (2012). Impact of the surgical technique on pulmonary morbidity after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.,* 93(1), 221-227. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.07.030

[2] Campos, J. H. (2002). Current techniques for perioperative lung isolation in adults. *Anesthesiology,* 97(5), 1295-1301. Doi: 10.1097/00000542-200211000-00036

[3] Clavien, P. A., Barkun, J., de Oliveira, M. L., Vauthey, J. N., Dindo, D., Schulick, R. D., … & Makuuchi, M. (2009). The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.,* 250(2), 187-196. Doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2

[4] Eldawlatly, A. A., El Tahan, M. R., Kanchi, N. U., Al Qatari, A., & Ahmad, A. E. (2020). Efficacy of height-based formula to predict insertion depth of left-sided double lumen tube: A prospective observational study. *Anaesth Intensive Care,* 48(5), 354-357. Doi: 10.1177/0310057X20946051

[5] Ideris, S. S., Che Hassan, M. R., Abdul Rahman, M. R., & Ooi, J. S. (2017). Selection of an appropriate left-sided double-lumen tube size for one-lung ventilation among Asians. *Ann Card Anaesth.,* 20(1), 28-32. Doi: 10.4103/0971-9784.197824

[6] Kanda, Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.,* 48(3), 452-458. Doi: 10.1038/bmt.2012.244

[7] Reinersman, J. M., Allen, M. S., Deschamps, C., Ferguson, M. K., Nichols, F. C., Shen, K. R., … & Cassivi, S. D. (2016). External validation of the Ferguson pulmonary risk score for predicting major pulmonary complications after oesophagectomy dagger. *Eur J Cardiothorac Surg.,* 49(1), 333-338. Doi: 10.1093/ejcts/ezv021

[8] Saeki, H., Tsutsumi, S., Tajiri, H., Yukaya, T., Tsutsumi, R., Nishimura, S., & Maehara, Y. (2017). Prognostic significance of postoperative complications after curative resection for

patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg.* 265(3), 527-33. Doi: 10.1097/SLA.0000000000001692

[9] Shiozaki, A., Fujiwara, H., Okamura, H., Murayama, Y., Komatsu, S., Kuriu, Y., ... & Otsuji, E. (2012). Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncol Lett,* 3(4), 907-912. Doi: 10.3892/ol.2012.589

[10] Slinger, P. (2001). Lung isolation in thoracic anesthesia, state of the art. *Can J Anaesth.,* 48(1), R13-R15. Doi: 10.1007/BF03028172

[11] Slinger, P. (2003). A view of and through double lumen tubes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.,* 17(3), 287-288. Doi: 10.1016/s1053-0770(03)00058-2

[12] Sydiuk, A., & Sydiuk, O. (2021). New formula for selection of an appropriate left-sided double-lumen tube size in thoracic anaesthesiology. *Perioperative Care and Operating Room Management,* 25, 100219. Https://doi.org/10.1016/j.pcorm.2021.100219

[13] Yoshida, N., Watanabe, M., Baba, Y., Iwagami, S., Ishimoto, T., Iwatsuki, M., ... & Baba, H. (2014). Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today,* 44(3), 526-532. Doi: 10.1007/s00595-013-0577-6

[14] Yoshida, N., Harada, K., Iwatsuki, M., Baba, Y., & Baba, H. (2020). Precautions for avoiding pulmonary morbidity after esophagectomy. *Ann Gastroenterol Surg.*, 4(5), 480-484. Doi: 10.1002/ags3.12354

[15] Zhang, C., Qin, X., Zhou, W., He, S., Liu, A., Zhang, Y., ... & Yin, J. (2021). Prediction of left double-lumen tube size by measurement of cricoid cartilage transverse diameter by ultrasound and CT multi-planar reconstruction. *Front Med* (Lausanne), 8, 657612. Doi: 10.3389/fmed.2021.657612

ПОКАЗНИКИ ОКСИГЕНАЦІЇ ПІСЛЯ ТОРАКАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИКОРИСТАНОГО МЕТОДА ПІДБОРУ ДВОПРОСВІТНОЇ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОЇ ТРУБКИ

Усенко О. Ю., Сидюк А. В., Сидюк О. Є., Клімас А. С., Савенко Г. Ю., Тесля О. Т.

Анотація. *Легеневі ускладнення складають ключову проблему в післяопераційному періоді у хворих з приводу захворювань органів грудної порожнини. Вони характеризуються як основні чинники тривалішого видужання та лікарняної смертності. Метою роботи стало порівняти показники оксигенації пацієнтів та кількість післяопераційних легеневих ускладнень після торакальних операцій в залежності від використаного метода підбору двопросвітної ендобронхіальної трубки. Дослідження виконано на 192 хворих, із захворюваннями грудної порожнини (стравоходу, легень, середостіння), оперованих в торако-абдомінальному відділі Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова. Ретроспективна група порівняння - 96 пацієнтів після торакальних операцій, в яких використаний вибір розміру ДЛТ за загальновідомою методикою Slinger "за зростом хворого". Група дослідження - 96 пацієнтів після торакальних операцій, в яких використаний вибір розміру двопросвітної ендобронхіальної трубки за розробленою методикою (за формулою, яка оцінює морфометричні показники зросту, статі та діаметра лівого головного бронха). Для проведення статистичних розрахунків використовували статистичне програмне забезпечення EZR v. 1.54 (графічний інтерфейс користувача для статистичного програмного забезпечення R версії 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Відень, Австрія). Легеневі ускладнення розвинулись у 33 (34,4%) пацієнтів контрольної групи та у 13 (13,5%) пацієнтів групи дослідження, відмінність статистично значима, p=0,001. При проведенні однофакторного аналізу виявлено зв'язок ризику розвитку ускладнень із показниками метод, стать, PaCO2, PaO2. Для групи дослідження ризик розвитку ускладнень є нижчим (p=0,001), ВШ=0,30 (95% ВІ 0,15-0,61) у порівнянні з групою контролю. Ризик розвитку ускладнень для чоловіків є вищим (p=0,048), ВШ=2,33 (95% ВІ 1,01-5,37) у порівнянні з жінками. Виявлено зростання (p<0,001) ризику розвитку ускладнень із зростанням показника PaCO2 (p<0,001), ВШ=1,34 (95% ВІ 1,21-1,49) при зростанні показника на 1 одиницю, відповідно. При зростанні ж показника PaO2 ризик розвитку ускладнень знижується (p<0,001): ВШ=0,96 (95% ВІ 0,94-0,98) - при зростанні показника на 1 одиницю. Таким чином, застосування пропонованої методики у порівнянні з традиційною методикою дозволяє знизити (p=0,001) кількість післяопераційних легеневих ускладнень ускладнень у 2,5 рази (з 34,4% до 13,5%).*

Ключові слова: *торакальна анестезіологія, однолегенева вентиляція, легеневі ускладнень.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-18
УДК: 616.13-002.18-004.6-005

МАТЕМАТИЧНЕ ПРОГНОСТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ РЕОКЛЮЗІЙ У ХВОРИХ З ОКЛЮЗІЙНО-СТЕНОТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ІНФРАРЕНАЛЬНОГО ВІДДІЛУ АОРТИ

Шапринський В. В.[1], Шапринський В. О.[2], Очередько О. М.[2]
[1]Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами (вул. Верхня, 5, м. Київ, Україна, 0114),
[2]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *vasyl.shaprynskyy@gmail.com*

Статтю отримано 14 грудня 2021 р.; прийнято до друку 17 січня 2022 р.

Анотація. *Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок нерідко призводить до стійкої непрацездатності, інвалідизації та летальності. Не дивлячись на вдосконалення методів і технік ендоваскулярних і відкритих операцій, на сьогоднішній день все ще залишається значною частота ампутацій нижніх кінцівок, обумовлених прогресуванням атеросклеротичного процесу в артеріях, а також наслідком різних інтра- та післяопераційних ускладнень, асоційованих із тромбозами зони артеріальної реконструкції, зокрема тромбозом шунта. Тому було поставлено за мету вивчити фактори, які впливають на виникнення реоклюзії після операції, і за допомогою логістичної математичної регресії розробити прогностичне моделювання ризику їх виникнення. Обстежено 100 пацієнтів з оклюзійно-стенотичними ураженнями магістральних артерій інфраренального відділу аорти атеросклеротичного ґенезу, з яких у ранньому післяопераційному періоді виникла реоклюзія - 50 хворих (основна група), і без реоклюзії - 50 пацієнтів (група порівняння). Встановлені фактори, які впливають на виникнення реоклюзії, і на їх основі розроблено математичне прогностичне моделювання реоклюзій на базі логістичної регресії. Встановлено, що ризик виникнення реоклюзії достовірно зростає зі збільшенням протяжності ураження (β=0,5214, p=0,005), за наявності складних анатомічних умов (β=3,5080, p=0,034), при наявності двох і більше багатоповерхових оклюзій (β=9,0073, p=0,002), за присутності технічних помилок у процесі втручання (β=8,0802, p=0,004).*
Ключові слова: *оклюзійно-стенотичні захворювання магістральних артерій нижніх кінцівок, прогностичні критерії, математичне моделювання реоклюзії, хронічна критична ішемія нижніх кінцівок, реваскуляризація.*

Вступ

Облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок є надзвичайно актуальною проблемою судинної хірургії. Ця патологія нерідко призводить до стійкої непрацездатності, інвалідизації та летальності. Все це має велике медичне, економічне та соціальне значення [5, 6, 10].

На сьогоднішній день розроблені сучасні ендоваскулярні, роторно-механічні технології в лікуванні оклюзійно-стенотичних уражень магістральних артерій при атеросклерозі. Серед цих операцій певний відсоток займають і відкриті методики реконструктивних операцій, які обумовлені рядом показань й анатомічних умов для їх виконання. Так, відкриті способи реваскуляризації залишаються методом вибору у пацієнтів із протяжними атеросклеротичними оклюзійно-стенотичними ураженнями артерій у випадку відсутності можливостей гібридного втручання, а алошунт є матеріалом вибору при відсутності аутовени. Не дивлячись на постійне технічне удосконалення різних методик хірургічного лікування, все ще залишається великою частота ампутацій, як в найближчому, так і у віддаленому післяопераційному періоді, яка обумовлена в основному різними інтра- та післяопераційними ускладненнями [2, 9].

До основних ранніх післяопераційних ускладнень після відкритих та ендоваскулярних реконструктивних втручань, які виконуються на магістральних артеріях, відносять тромбоз шунта і кровотечі. Тромбоз - найчастіше ускладнення після реконструктивних операцій на артеріях. Частота ранніх післяопераційних тромбозів коливається від 1-3% до 10-25% [4]. Гострий тромбоз бранші протезу в більшості випадків пов'язаний з технічними погрішностями при формуванні дистального анастомозу. Найбільш часто це відбувається в ділянці дистального анастомозу, рідше - при формуванні проксимального анастомозу. Також причиною тромбозу можуть бути некоректна доопераційна й інтраопереційна оцінка уражених шляхів відтоку, що створює підвищений супротив розвантаження крові через шунт. До тромбозу протезу також може призвести перекрут або перегин бранші протезу. Всі ці ускладнення значною мірою погіршують найближчі результати лікування і опосередковано впливають на віддалені результати [8]. Тому нами було поставлено за мету вивчити фактори, які впливають на виникнення реоклюзії, і за допомогою логістичної математичної регресії розробити прогностичне моделювання ризику виникнення реоклюзій.

Мета дослідження - вивчити фактори, які впливають на виникнення реоклюзії, і на їх основі розробити математичне прогностичне моделювання реоклюзій у хворих з оклюзійно-стенотичними захворюваннями магістральних артерій інфраренального відділу аорти.

©Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Матеріали та методи

У хірургічному центрі малоінвазивної хірургії державної наукової установи "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами м. Київ з 2018 по 2021 роки знаходились на лікуванні 100 пацієнтів з оклюзійно-стенотичними ураженнями магістральних артерій інфраренального відділу аорти, які були прооперовані різними методами. Більшість хворих були віком від 57 до 82 років. Чоловіків було 72 (72,0%), жінок - 28 (28,0%). Права нижня кінцівка була уражена частіше, ніж ліва. У своїй роботі ми використовували класифікацію хронічної ішемії нижніх кінцівок за Rutherford (1997 р.). За цією класифікацією пацієнти розподілилися наступним чином: з категорією 3 було 17 осіб, з категорією 4 - 31, з категорією 5 - 29, категорія 6 спостерігалась у 23 хворих [7].

Усього було досліджено 100 пацієнтів, з яких з реоклюзією (випадки) було 50 хворих (основна група), без реоклюзії - також 50 пацієнтів (група порівняння).

Для аналізу ролі окремих факторів у виникненні реоклюзій з огляду на план дослідження "випадок-контроль без зіставлення за факторами змішування, різко незбалансований план" (unmatched case-control unbalanced design) ми використали логістичну регресію.

Для оцінки значущості окремих градацій предикторів ризику виникнення реоклюзії використовувались моделі багатофакторної логістичної регресії виду

$$\ln\left(\frac{r}{1-r}\right) = b_0 + \sum_{i=1\ldots k}^{j=1\ldots l} b_i^{(j)} x_i^{(j)} \qquad \text{(ф.1)}$$

де $b_i^{(j)}$ - парціальний ефект градації j і-го фактора x_i^j.

Парціальні ефекти вираховані за ітеративною процедурою. Як початкові значення коефіцієнтів бралися їх оцінки з моделі лінійної регресії. Кожна наступна оцінка є уточненням попередньої за допомогою оберненої інформаційної матриці $I(\beta_m)$ (матриця других похідних від ln(L) розраховується на кожній ітерації) і матриці $\Delta\ln(L)/\Delta\beta_m$ похідних першого порядку від ln(L) за формулою:

$$\beta_{m+1} = \beta_{m+} \bullet I^{-1}(\beta_m) \bullet \Delta\ln(L)/\Delta\beta_m \qquad \text{(ф.2)}$$

Якщо β_{m+1} практично не змінюється, процедуру ітерацій зупиняють. Як правило цей поріг $\tau=\beta_{m+1} - \beta_m$ роблять дуже малим (для наведених розрахунків обрано $\tau=10^{-6}$).

Стандартні помилки коефіцієнтів регресії si розраховували шляхом вилучення квадратного кореню з діагональних елементів коваріаційної матриці, отриманої в ході мінімізації функції втрат за методом квазі-Ньютона [1, 3].

Знаходження параметрів моделі, як і тестування гіпотез щодо їх властивостей, здійснювали в середовищі аналітичних систем R (v.4.1.2) і Mathcad 2000 Professional s/n EN902006DS2125B (персональна версія, ліцензована Dan Kirshner & Oleksandr Ocheredko, US).

Результати. Обговорення

Загальна оцінка адекватності моделі представлена в таблиці 1. Як видно з таблиці 1, розглянуті фактори достовірно моделюють поведінку результативної змінної - наявність/відсутність реоклюзії, що оцінюється значенням хі-квадрату 114,5 за числа ступенів свободи 15 на рівні достовірності p<0,0001. Це уможливлює використання моделі для цілей індивідуального прогнозу ризику реоклюзії за відомими значеннями предикторів. Для визначення, які саме предиктори є інформативними для включення до моделі прогнозу, ми використали регресійні оцінки логістичної повної (з включенням всіх головних ефектів) моделі регресії (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, суттєво (p<0,05) впливали на ризик розвитку реоклюзії такі фактори, як чоловіча стать (регресійний коефіцієнт β=2,6498, p=0,0041), наявність підвищеного артеріального тиску (β=1,7610, p=0,0326), протяжність ураження (β=0,5669, p=0,0003), складні

Таблиця 1. Загальна оцінка адекватності логістичної моделі регресії факторів на вірогідність виникнення реоклюзії.

Параметри	Оцінки
Критерій відношення правдоподібності	114,50
Ступені свободи моделі	15
p-рівень достовірності	<0,0001

Таблиця 2. Оцінка суттєвості впливу усіх факторів на ризик розвитку реоклюзії за регресійними оцінками головних ефектів логістичної моделі.

Ефект	β	m	t	p	Значущість*
Константа	-20,4901	5,2885	-3,874	0,000211	***
Вік	4,0316	4,0434	0,997	0,321584	
Стать (ч)	2,6498	0,8982	2,950	0,004116	**
АТ	1,7610	0,8107	2,172	0,032663	*
Тромбоцити	-0,3216	0,9921	-0,324	0,746597	
АЧТЧ	-5,1444	8,0633	-0,638	0,525207	
Антиагреганти	-0,5818	0,9997	-0,582	0,562138	
Перенесені втручання	-11,0581	20,7543	-0,533	0,595571	
Рівень оклюзії	0,4722	1,7828	0,265	0,791764	
Тривалість втручання	-10,9147	20,7044	-0,527	0,599466	
Категорія ішемії	-2,2186	3,7975	-0,584	0,560629	
Протяжність ураження	0,5669	0,1507	3,762	0,000311	***
Складні анатомічні умови	3,9892	1,1950	3,338	0,001258	**
Дві і більше оклюзії	19,6732	21,0627	0,934	0,352966	
Технічні помилки	7,7337	2,6010	2,973	0,003843	**

Дисперсійний параметр (множник) = 0,3010454
Девіація нульової моделі = 138,629 за 99 ступенів свободи
Девіація резидуальна = 24,069 за 84 ступенів свободи
*Значущість '***'<=0,001; '**'<=0,01; '*'<=0,05; '.'<=0,1

Таблиця 3. Статистична оцінка відібраних регресорів ризику виникнення реоклюзії за логістичною моделлю.

Ефект	β	m	t	p	Значущість*
Константа	-15,8819	5,1090	-3,109	0,00248	**
Протяжність ураження	0,5214	0,1811	2,880	0,00491	**
Складні анатомічні умови	3,5080	1,6360	2,144	0,03456	*
Дві і більше оклюзії	9,0073	2,8134	3,202	0,00186	**
Технічні помилки	8,0802	2,7554	2,933	0,00421	**
Дисперсійний параметр (множник) = 1,306961 Девіація нульової моделі = 138,629 за 99 ступенів свободи Девіація резидуальна = 33,413 за 95 ступенів свободи *Значущість '***'<=0,001; '**'<=0,01; '*'<=0,05; '.'<=0,1					

анатомічні умови (β=3,9892, p=0,0012), технічні помилки в процесі втручання (β=7,7337, p=0,0038). Саме ці фактори включені в покрокову модель логістичної регресії прогнозу ризику розвитку реоклюзії.

Результати вивчення інформативності моделей з повною, проміжною і відібраною множинами предикторів в оцінці ризику виникнення реоклюзії видно, що як повна, проміжна, так і скорочена прогностичні моделі є високоінформативними порівняно з шел-моделлю, p-значення 2 складало менше 0,0001 (табл. 3). При зіставленні інформативностей повної, проміжної і скороченої моделей не виявлено суттєвих відмінностей, тобто скорочена модель має не гірші прогностичні властивості.

Таким чином, ми маємо повні підстави вважати відібрану множину предикторів доцільною для прогнозу ризику виникнення реоклюзії.

У процесі відбору предикторів очевидна перевага використання алгоритму оцінки параметрів моделі "quasibinomial", який дозволяє моделювати гетерогенність дисперсії через бустерний множник. Останній показав надлишкову паметризацію моделі повним складом предикторів із штучним скороченням варіації, так як дисперсійний параметр (множник) = 0,3010454, що значно менше 1, і засвідчив, що найкраще клінічну практику з гетерогенністю дисперсій описує саме заключна модель із остаточним набором предикторів, дисперсійний параметр якої перевищує 1, а саме 1,306961.

Як видно з регресійних оцінок остаточної моделі, всі відібрані предиктори несуть суттєву прогностичну інформацію (p<0,05). Знаки коефіцієнтів показують, що ризик реоклюзії зростає із збільшенням протяжності ураження (β=0,5214, p=0,005), за наявності складних анатомічних умов (β=3,5080, p=0,034), при наявності двох і більше багатоповерхових оклюзій (β=9,0073, p=0,002), за присутності технічних помилок у процесі втручання (β=8,0802, p=0,004).

Таким чином, прогностична модель за вищевказаними оцінками виглядає так:

$$r=\{1 + \exp(-regpred)\}^{-1} \quad \text{(ф. 3)}$$

де *r* - прогнозований ризик оклюзії, exp - експонента, *regpred* - регресійний предиктор виду

regpred = -15,882 + 0,5214* протяжність ураження + 3,5080* наявність складних анатомічних умов + 9,0073* наявність двох і більше багатоповерхових оклюзій + 8,0802* наявність технічних помилок у процесі втручання.

У дужках наведені градації відповідних предикторів, яких стосуються коефіцієнти моделі. Якщо особа має іншу градацію ознаки, то дана градація опускається (її ефект дорівнює нулю для цієї особи). Наприклад, у разі наявності двох і більше багатоповерхових оклюзій, за присутності технічних помилок у процесі втручання та протяжності ураження 12 см, складова формули складних анатомічних умов опускається, тобто для такого пацієнта

regpred =-15,882 + 0,5214*12 + 9,0073*1 + 8,0802*1

Для знаходження критичного порогового значення протяжності ураження як безперервної ознаки, ми застосували методику ROC-аналізу, а саме відобразили результати класифікації виникнення реоклюзії (у просторі чутливість і 1-специфічність) за різних порогових значень (рис. 1). З'ясувалось, що найбільш відділеною від діагоналі є точка порогу 15 см (зображена прицілом на діаграмі). Саме довші сегменти враження є особливо небезпечними для виникнення реоклюзії.

З площі під кривою (AUC=0,7024>0,7) очевидна висока дискримінантна потужність протяжності ураження.

Оцінка прогностичної потужності моделі. Наведені таблиці містять оцінений зв'язок між спостереженими і прогнозованими за моделлю ризиками виникнення реоклюзії. Видно, що в 97,2% випадків прогнозовані значення ризику збіглися зі спостереженими. Коефіцієнт асоціації стверджує сильний прямий кореляційний зв'язок і дорівнює 0,949 (табл. 4).

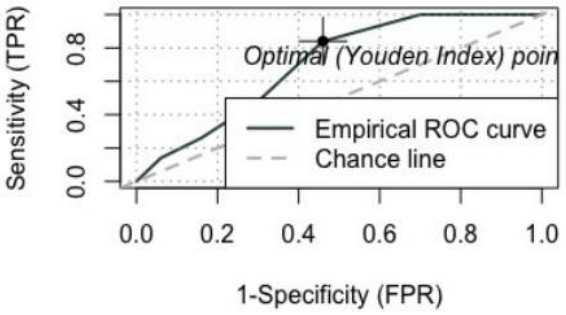


Рис. 1. Емпірична ROC крива порогових рівнів протяжності ураження для класифікації виникнення оклюзії. Оптимальний пороговий рівень 15 см.

Таблиця 4. Оцінки зв'язку між спостереженими і прогнозованими за моделлю ризиками виникнення НЛФ.

Оцінка	Значення
Відсоток конкордатних пар	97,2%
Відсоток дискордатних пар	2,3%
Відсоток зв'язаних пар	0,6%
Коефіцієнт асоціації Сомера	0,949

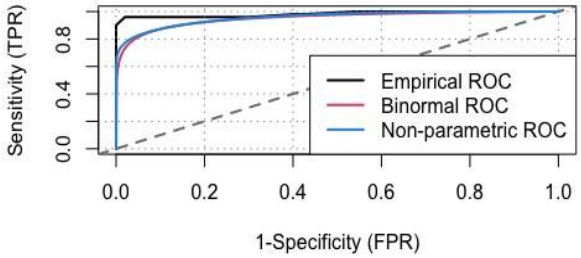


Рис. 2. Емпірична, модельна, та непараметрична ROC криві результатів класифікації виникнення оклюзії. AUC=0,9828, 0,9512, 0,9578.

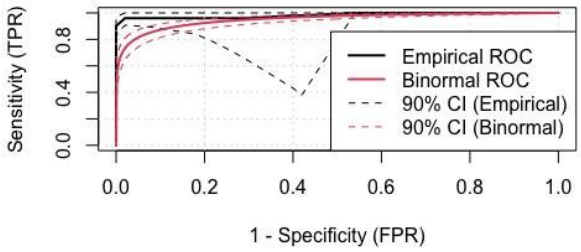


Рис. 3. Довірчі інтервали ROC-кривих.

Детальніше оцінка прогностичної потужності моделі за відібраними предикторами здійснена на основі похідних деталізацій ROC-аналізу, зокрема на рисунку 2 наведені емпірична, модельна, та непараметрична ROC криві результатів класифікації виникнення оклюзії (у просторі чутливість і 1-специфічність) за різних порогових значень *r* (ф.4).

З площі під кривими (рис. 2, AUC=0,9828, 0,9512, 0,9578) очевидна висока дискримінантна потужність логістичної прогностичної моделі. Довірчі інтервали вказують на перевагу використання модельних прогностичних оцінок, які мають дуже вузький 90% довірчий інтервал, а отже, точні дані, на відміну від емпіричних.

Важливим питанням практичного використання моделі є знаходження оптимального порогу класифікації. Пошук порогу здійснено на основі множини мір (measures), таких як точність класифікації (ACC) питомої ваги позитивних (PPV) і негативних (NPV) предикторних значень, інтегральної питомої ваги хибно-позитивних і хибно-негативних значень (MIS). Також використані такі інтегральні міри, як F-measure, широко поширена в теорії інформації, в алгоритмах пошуку і класифікації і визначена як середнє гармонійне значень PPV і

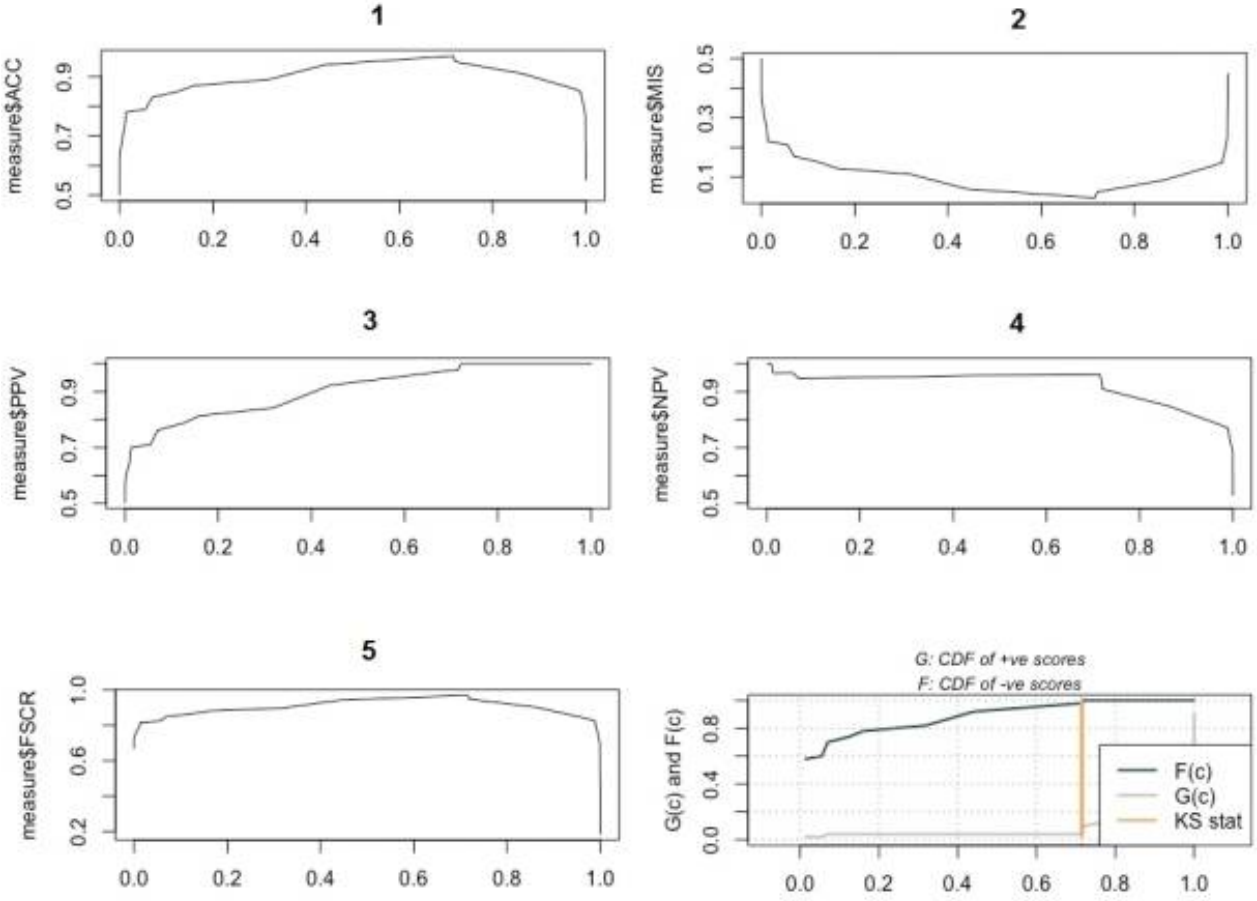


Рис. 4. Міри дискримінантної потужності в залежності від порогових значень класифікації за розробленої прогностичної моделі (1 - точність класифікації, 2 - інтегральний індекс хибно-позитивних і хибно-негативних класифікацій, 3 - індекс вірно-позитивних результатів, 4 - індекс вірно-негативних результатів, 5 - F-score, 6 - міра Колмогорова-Смирнова).

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

питомої ваги вірно-позитивних значень класифікації TPR, а саме:

$$F = \frac{2}{\frac{1}{PPV} + \frac{1}{TPR}} \quad \text{(ф. 4)}$$

Іншою інтегральною мірою є статистика (і відповідний графік) Колмогорова-Смирнова. Графік зображує кумулятивні функції розподілу позитивних F (c) і негативних G (c) результатів вздовж центилів предикторних значень r (ф.3). Статистка є максимальною дистанцією між двома кумулятивними кривими і визначає максимальну дискримінантну потужність алгоритму. Криві мір дискримінантної потужності в залежності від порогових значень класифікації за розробленої прогностичної моделі наведені на рисунку 4.

Як очевидно випливає з мір оцінок дискримінантної потужності класифікації, оптимальним пороговим рівнем є значення r=0,715. Змодельовані значення, які вищі порогу, слід розглядати як позитивні (очікується виникнення оклюзії), менші від порогу свідчать про відсутність загрози (негативний результат класифікації).

Приклади застосування.

Приклад 1. У пацієнта відсутні загрози за перерахованими факторами.

У такому разі *regpred* = -15,882

Підставивши у вираз для r: $r=\{1 + \exp(-regpred)\}^{-1}$

маємо r=1,266295e-07, тобто нульовий ризик виникнення оклюзії.

Приклад 2. У пацієнта наявні дві і більше багатоповерхові оклюзії, присутні технічні помилки в процесі втручання та протяжність ураження 12 см, тобто для такого пацієнта:

regpred =-15,882 + 0,5214*12 + 9,0073*1 + 8,0802*1 = 7,4623

Підставивши у вираз для r: $r=\{1 + \exp(-regpred)\}^{-1}$

маємо r=0,999426, що вище за порогове значення 0,715, тобто очікується розвиток оклюзії (результат позитивний).

Приклад 3. У пацієнта протяжність ураження 18 см без ускладнюючих факторів ризику, тобто для такого пацієнта:

regpred = -15,882 + 0,5214*18 = -6,4968

Підставивши у вираз для r: $r=\{1 + \exp(-regpred)\}^{-1}$

Отримуємо r=0,001505986, що менше за порогове значення 0,715, тобто не очікується розвиток оклюзії (результат негативний).

Таким чином, обґрунтована на основі логістичної регресії модель прогнозу виникнення реоклюзії показала високу ефективність за множиною мір дискримінантної потужності, зокрема за мірами точності прогнозу, ACC, F-score, PPV, NPV, MIS, KS, похідними показниками чутливості та специфічності. Для забезпечення найвищої дискримінантної потужності класифікації слід використовувати пороговий рівнень r=0,715. З'ясувалось, що особливо ризик виникненню реоклюзії зростає за протяжності ураження понад 15 см. Саме довші сегменти враження є особливо небезпечними для виникнення реоклюзії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що ризик виникнення реоклюзії достовірно зростає зі збільшенням протяжності ураження (β=0,5214, p=0,005), за наявності складних анатомічних умов (β=3,5080, p=0,034), при наявності двох і більше багатоповерхових оклюзій (β=9,0073, p=0,002), за присутності технічних помилок у процесі втручання (β=8,0802, p=0,004).

2. Показано, що наявність складних анатомічних умов збільшує ризик виникнення реоклюзії у 3,34 рази порівняно з його відсутністю (перша градація) за умови контролю усіх інших факторів. Наявність двох і більше багатоповерхових оклюзій збільшує ризик виникнення реоклюзії у 8,162 рази порівняно з їхньою відсутністю. Наявність технічних помилок у процесі втручання збільшує ризик виникнення реоклюзії у 3,229 рази. Збільшення протяжності ураження на кожний додатковий сантиметр збільшує ризик виникнення реоклюзії в 1,68 рази. 95% інтервали довіри для усіх коефіцієнтів співвідношення шансів виключають 1, що свідчить про достовірність додаткового ризику.

Перспектива подальших досліджень полягає у визначенні оптимальної комбінації методів лікування на основі індивідуалізованого підходу з можливим прогнозуванням ускладнень.

Список посилань - References

[1] Agresti, A. (2013). *Categorical Data Analysis.* (3rd ed.). Wiley Interscience.

[2] Almasri, J., Adusumalli, J., Asi, N., Lakis, S., Alsawas, M., Prokop, L. J., … & Murad, M. H. (2018). A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia. *Journal of Vascular Surgery,* 68(2), 624-633. doi: http://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.066

[3] Bilder, C. R., & Loughin, T. M. (2015). *Analysis of Categorical Data with R. Chapman & Hall.* CRC 1st Ed. ISBN-13: 978-1439855676

[4] Catalano, M. (1993). Epidemiology of critical limb ischaemia: north Italian data. *The European journal of medicine*, 2(1), 11-14.

[5] Dinoto, E., Pecoraro, F., Cutrupi, A., Bracale, U. M., Panagrosso, M., & Bajardi, G. (2020). Single staged hybrid approach for multilevel aortic-iliac-femoral-popliteal disease. *International Journal of Surgery Case Reports,* 77, S166-S169. doi: http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.018

[6] Jens, S., Conijn, A. P., Koelemay, M. J. W., Bipat, S., & Reekers, J. A. (2014). Randomized Trials for Endovascular Treatment of Infrainguinal Arterial Disease: Systematic Review and Meta-analysis (Part 2: Below the Knee). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery,* 47(5), 536-544. doi: http://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.02.012

[7] Rosenfield, K., Jaff, M. R., White, C. J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., Metzger, D. C., … & Scheinert, D. (2015). Trial of

a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *New England Journal of Medicine,* 373(2), 145-153. doi: http://doi.org/10.1056/nejmoa1406235

[8] Shaprynskyi, V., Gupalo, Y., Shved, O., Nabolotnyi, O., & Shapovalov, D. (2018). Treatment of critical limb ischemia in patients with multilevel arterial lesions. *Reports of Vinnytsia National Medical University,* 22(3), 474-478. https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-16

[9] Shaprynskyi, V., Hupalo, Y., Shved, O., Shamrai-Sas, A.,Nabolotnyi, O., & Shapovalov, D. (2017). Hybrid, endovascular and open surgery in the treatment of critical lower extremity ischemia. *Surgery of Ukraine - Khirurhiia Ukraine*, 4(64), 507-512/

[10] Shaprynskyi, V., Shaprynskyi, V., & Suleimanova, V. (2021). Endovascular interventions in patients with multilevel steno-occlusive lesions of the infrarenal aortic arteries. *EUREKA: Health Sciences,* 6, 24-29. https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.002193

A MATHEMATICAL PROGNOSIS MODELLING OF REOCCLUSIONS IN PATIENTS WITH OCCLUSIVE-STENOTIC DISEASES OF THE MAIN ARTERIES OF THE INFRARENAL AORTA

Shaprynskyi V. V., Shaprynskyi V. O., Ocheredko O. M.

Annotation. *Obliterating atherosclerosis the lower extremities vessels often leads to permanent disability and mortality in some cases. Despite the improvement of methods and techniques of endovascular and open operations, nowadays there is still a significant frequency of amputations due to progression of atheroscleroses and various intra- and postoperative complications, such as shunt thrombosis or thrombosis of zone of reconstruction. Therefore, the aim was to research the factors influencing the occurrence of reocclusion after surgery and to develop predictive modeling of the risk of their occurrence with the help of logistic mathematical regression. 100 patients with occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the infrarenal aorta by atherosclerotic origin were examined. 50 patients (general group) revealed reocclusion occurred in the early postoperative period, and 50 patients (comparison group) have no reocclusion. The factors influencing the occurrence of reocclusion have been identified, and mathematical prognostic modeling of reocclusions based on logistic regression has been created. It was found that the risk of reocclusion increases significantly with increasing duration of the lesion (β=0.5214, p=0.005), in the presence of complex anatomical conditions (β=3.5080, p=0.034), in the presence of two or more multistory occlusions (β=9.0073, p=0.002), in the presence of technical errors in the intervention process (β=8.0802, p=0.004).*

Keywords: *occlusive-stenotic diseases of the main arteries of the lower extremities, prognostic criteria, mathematical modelling of reocclusion, chronic critical limb ischemia, revascularization.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-19
УДК: 616.12-008.46/.331.1-07-037

ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ТА МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ТЛІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Сурсаєва Л. М., Жебель В. М.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *ludmilasursaeva@gmail.com*

Статтю отримано 23 грудня 2021 р.; прийнято до друку 28 січня 2022 р.

Анотація. *Хронічна серцева недостатність (ХСН) є визнаною проблемою громадського здоров'я зі значною захворюваністю та смертністю. Доповнення та вдосконалення існуючих, а також пошук нових методів діагностики і прогнозування розвитку ХСН є перспективним і важливим напрямком наукових досліджень. У роботі вивчалась ймовірна асоціація між плазмовими концентраціями мозкового (BNP) та судинного (CNP) типів натрійуретичних пептидів, особливостями клінічного статусу й однонуклеотидним поліморфізмом кодуючого гена BNP. Метою дослідження було покращення прогнозування розвитку ХСН у жінок Подільського регіону України 40-65 років з гіпертонічною хворобою шляхом визначення спектру найбільш вагомих предикторів ризику розвитку ХСН та створення прогностичної математичної моделі для ранньої персоніфікованої діагностики ХСН з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена BNP. До обстеження було залучено 180 осіб жіночої статі 40-65 років, що проживають в Подільському регіоні України: 67 жінок контрольної групи без ознак серцево-судинної патології, 62 жінки з ГХ II ст. та 51 жінка з ГХ, що ускладнена ХСН. Усі пацієнтки були обстежені із використанням загально-клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Генотипування гена BNP проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Плазмові концентрації BNP та CNP визначали плашковим твердофазним імуноферментним методом. Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0. Встановлено, що серед предикторів ризику розвитку ХСН у жінок 40-65 років з ГХ II ст. найбільш вагому роль відіграють: рівень плазмової концентрації BNP та CNP, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ до 40 років, рівень АТ, ФВ ЛШ < 40% та наявність діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка (ЛШ) за типом порушення релаксації. Запропонована прогностична математична модель у вигляді схеми рівнянь у перспективі може стати зручним та швидким методом ранньої індивідуалізованої діагностики ХСН, доступним для використання в online-форматі.*

Ключові слова: *біомаркер, CNP, BNP, плазмові рівні, гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, предиктори ризику, прогностична математична модель.*

Вступ

Проблема зростання поширеності хронічної серцевої недостатності (ХСН), особливо серед пацієнтів старшого віку, продовжує займати незмінну ключову позицію у переліку невирішених завдань організацій громадського здоров'я багатьох країн світу незалежно від їх розвиненості, національно-етнічного складу населення та фінансування охорони здоров'я [2, 3, 11]. Вона має складний патогенез, що включає багато генетичних та екологічних факторів.

Так, за даними Фремінгемського дослідження ризик виникнення СН протягом життя у чоловіків становить 21%, у жінок - 20%, а поширеність серед чоловіків зростає від 0,8% у віці 50-59 років до 6,6% - у віці 80-89 років. У жінок поширеність становить 0,8% у віці 50-59 років та 7,9% у осіб старше 80 років, що, безумовно, доводить необхідність врахування статевої приналежності при прогнозуванні ризику розвитку СН [2, 3, 11].

Якщо постановка діагнозу ХСН у пацієнтів з наявними клінічними симптомами не викликає особливих труднощів у клініцистів, то визначення структурно-функціональних та гуморальних змін в діяльності серцево-судинної системи, які б свідчили про розвиток ХСН ще до її клінічної маніфестації, є поки що проблемним, але досить важливим та перспективним напрямком наукового пошуку. Це особливо важливо в ситуаціях, коли ХСН є наслідком патологій із активацією патогенетичних механізмів, які передують виникненню ХСН і існують при розвитку останньої, зокрема, це стосується гіпертонічної хвороби (ГХ). Тому, цілком зрозуміло, що наявність артеріальної гіпертензії та, пов'язаних із нею, структурних змін серця і судин, є вагомим фактором розвитку ХСН. В основі "гіпертонічного каскаду" лежить активація симпато-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС). Гуморальними чинниками, що, з одного боку, маркують активність останньої, а з іншого - виступають природними антагоністами та нівелюють її патологічні ефекти, є сімейство натрійуретичних пептидів, серед яких протягом останніх десятиліть найбільша увага приділяється мозковому (BNP) та судинному (CNP) типам. Визначення їх плазмової концентрації, згідно з багатьма науковими джерелами, може вигідно доповнити існуючий діагностичний алгоритм. Окрім того, BNP є "золотим стандартом" диференційної діагностики задишки респіраторного та серцевого ґенезу [5, 8, 10, 11, 19]. Знайдено вказівки про те, що визначення плазмових рівнів BNP скорочує час до призначення лікування, зменшує терміни госпіталізації і загальну вартість терапії майже на чверть [4]. Значною мірою кількісні

особливості синтезу BNP залежать від випадкових однонуклеотидних поліморфізмів кодуючого гена. Для BNP найбільш вагомим вважається rs198389 [18]. У науковій роботі продовжено дослідження асоціації поліморфізму гена і плазмових рівнів BNP із структурно-функціональними показниками міокарду. Поряд із BNP продовжується вивчення ролі іншого натрійуретичного пептиду - CNP, що включений до переліку кандидатів на роль сигнального маркеру патологічних змін серцево-судинної системи при ГХ та ХСН [1, 11, 19].

Питання статевого диморфізму у розвитку та діагностиці серцево-судинної патології у численних наукових джерелах залишається суперечливим. Здавна, чоловіча стать вважалась несприятливим фактором ризику розвитку ГХ та ХСН, що пояснювалось захисним впливом статевих гормонів у жінок. Проте, більшість фундаментальних досліджень проводились на змішаних когортах, а кількість жінок у них була значно меншою, аніж чоловіків, що ставить під сумнів достовірність цих порівнянь. З іншого боку, з'явились дані, що у період постменопаузи частка жінок із ГХ та ХСН не лише зрівнюється із такою серед чоловіків, а й іноді перевищує її [2, 3, 6]. Це спонукало у даному дослідженні для впровадження в практичну медицину засад індивідуалізованого прогнозування та діагностики ХСН зосередити увагу на обстеженні пацієнтів саме жіночої статі.

Здатність передбачити ризик розвитку ХСН на етапі доклінічної маніфестації дозволить лікарю-практику спрямувати вектор активного ведення таких пацієнтів в бік застосування превентивних заходів з метою покращення виживання та зменшення загальних витрат на стаціонарне лікування [4, 6, 20]. Виокремлення із загальної популяції груп ризику розвитку ХСН сприятиме вдосконаленню подальшої диспансеризації хворих. Наразі, важливим завданням є пошук структурних, гемодинамічних, лабораторних та інструментальних параметрів, які б мали високу інформативність та оптимальне співвідношення користь/вартість і могли бути залучені в математичні моделі прогнозування ризику розвитку СН.

У даному дослідженні, поряд із ключовими завданнями, на основі отриманих результатів додаткових методів обстеження була здійснена спроба сформувати перелік предикторів, що мають найбільшу вагомість у прогнозуванні розвитку ХСН серед жінок Подільського регіону України 40-65 років з гіпертонічною хворобою. Окрім того, вперше для жінок була створена математична модель прогнозу, що враховувала носійство поліморфних варіантів гена BNP та інші сприяючі фактори, показала свою високу інформативність і, в сучасних умовах діджиталізації медицини, може бути впроваджена в клінічну практику у вигляді online-застосунку.

Мета роботи - покращення прогнозування розвитку ХСН у жінок Подільського регіону України 40-65 років з гіпертонічною хворобою шляхом визначення спектру найбільш вагомих предикторів ризику розвитку ХСН та створення прогностичної математичної моделі для ранньої персоніфікованої діагностики ХСН з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена BNP.

Матеріали та методи

Згідно з дизайном, до дослідження було залучено 180 жінок Подільського регіону України віком 40-65 років, в стані постменопаузи, що отримували амбулаторну допомогу у КНП "ВОСКДРЗН ВОР" (м. Вінниця). Контрольну групу склали особи без ознак серцево-судинної патології (67 жінок), першу основну групу склали жінки з ГХ II ст. (62 особи), другу - пацієнтки з ГХ, що ускладнена ХСН не вище II-III класу за NYHA (51 особа). Середній вік жінок з ГХ II ст. становив 57,3 ± 0,61 років, жінок з ГХ, що ускладнена ХСН - 59,9±0,59 років, у представниць контрольної групи - 56,43±0,64 років.

Дизайн дослідження було сформовано із загальної вибірки не залучаючи претенденток, які на момент відбору об'єктивно, анамнестично чи згідно вказівок у медичній документації мали клінічні стани, що становили критерії виключення, а саме: важкі порушення серцевого ритму, наявність бронхіальної астми чи хронічного обструктивного захворювання легень, важкі порушення функції нирок та печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові, ревматичні, автоімунні захворювання та новоутворення. Окрім того, обов'язковою умовою участі у дослідженні був період менопаузи, що визначався анамнестично (відсутності місячних протягом 6 місяців і більше) та підтверджувався лабораторно рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у плазмі крові.

Механізм відбору претенденток включав опитування, збір анамнезу, загальне клінічне, інструментальне, лабораторне обстеження та ретроспективний аналіз медичної документації. Обстеження проводилось з дотриманням засад Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації (ВМА) [7], протокол дослідження був схвалений комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова та локальною етичною комісією КНП "ВОСКДРЗН ВОР". Залучення жінок до основного етапу наукової роботи відбувалось виключно після підписання добровільної інформованої згоди на участь в науковому дослідженні.

Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювався згідно клінічних рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 року, клас ХСН - згідно критеріїв Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів.

Дослідження морфо-функціональних особливостей серця проводили за допомогою ехокардіографії трансторакальним методом, відповідно до рекомендацій Американської асоціації ехокардіографії (ASE), з визначенням основних гемодинамічних показників. Для жінок Ехо-КГ ознакою ГЛШ вважали іММЛШ > 47 г/ м^{2,7}. Систолічну функцію лівого шлуночка визначали за величиною фракції викиду (ФВ). При ФВ≥40 % систолічну функцію вважали збереженою. Тип діастолічної дис-

функції визначався згідно з величиною співвідношення E/A: при E/A<1 - порушення релаксації, при 1<E/A<2 - псевдонормальний тип, при E/A>2 - рестриктивний тип.

Генотипування жінок усіх вибіркових сукупностей з метою ідентифікації поліморфних варіантів гену BNP (SNP rs198389: T381C) здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дослідження проведено спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ "Полтавський державний медичний університет" (м. Полтава, директор - Шликова О.А.) [18].

Концентрації В-натрійуретичного пептиду (BNP) та С-натрійуретичного пептиду (CNP) у плазмі крові обстежуваних визначалась імуносорбентним методом ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay). Для BNP у роботі використано набір реактивів "Elabscience® Human BNP(Brain Natriuretic Peptide) ELISA Kit" (США), для CNP - "RayBio® Human CNP/Natriuretic Peptide ELISA Kit" (США).

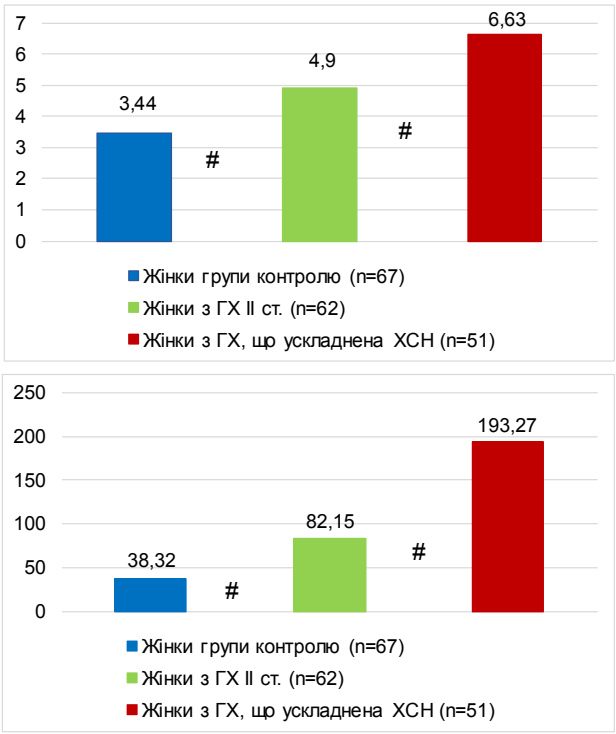
Математичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета Statistica 10.0 [9].

Результати. Обговорення

Формування фенотипічних особливостей будь якої патології, в тому числі ГХ та ХСН, відбувається під впливом генетичного підґрунтя в поєднанні із дією зовнішніх факторів. Червоною ниткою даного дослідження було вивчення асоціативних зв'язків між структурно-функціональними змінами серцево-судинної системи при носійстві поліморфних варіантів гена BNP та об'єктивними фенотипічними проявами цих змін у вигляді підвищення АТ, формування ГЛШ, зміни плазмових рівнів сигнальних пептидів тощо. Результати пошуку було використано в математичних моделях прогнозування ризику розвитку ХСН у популяції жінок з ГХ 40-65 років, що проживають в Подільському регіоні України.

Детальна інформація щодо частотного розподілу поліморфних варіантів гена BNP, плазмових рівнів сигнальних пептидів (BNP та CNP) та показників структурно-функціонального стану серцево-судинної системи у кожній окремій групі спостереження вичерпно висвітлена у попередніх публікаціях автора. [15, 16, 17] У даній роботі наводяться загальні дані, що є лише ілюстрацією та матеріалом для задіяних статистичних методів моделювання.

Отже, згідно з цитогенетичним дослідженням серед загальної популяції жінок (n=180) постменопаузального віку Подільського регіону України, частка гетерозигот T381C становила 50% (n=90), 34% (n=62) обстежених були гомозиготами T381T та 16% (n=28) мали генотип C381C. Достовірних відмінностей у розподілі частот поліморфних варіантів гена BNP серед трьох груп спостереження за критерієм χ^2 виявлено не було (p>0,05), що свідчить про репрезентативність вибірки. Подібні результати були отримані в оригінальному дослідженні,



Примітка: # - p<0,05 при порівнянні показників у всіх групах зіставлення.

Рис. 1. Плазмові рівні BNP та CNP у жінок постменопаузального віку, що проживають в Подільському регіоні України.

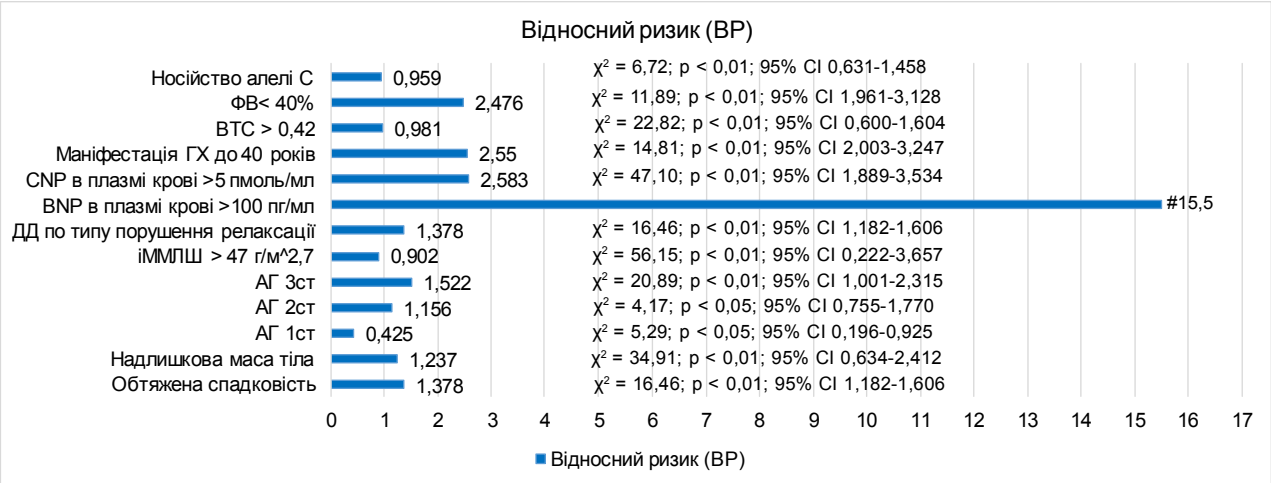
що проводилось на групах чоловіків Подільського регіону України аналогічного віку та клінічного статусу [12, 13, 14].

Для зручності статистичного аналізу гетерозигот T381C та гомозигот C381C було об'єднано в групу носіїв алелі С, частка яких в загальній популяції склала 66% проти 34% гомозигот T381T.

При визначенні плазмових рівнів пептидів медом імуноферментного аналізу, встановлено, що достовірно (p<0,05) вищі концентрації BNP та CNP мають жінки з ХСН в порівнянні з пацієнтками з ГХ II ст. та жінками групи контролю (рис. 1).

Успадкування мінорної алелі С у жінок асоціювалось із вищими плазмовими рівнями BNP у всіх групах зіставлення та не асоціювалось із певною плазмовою концентрацією CNP [15, 16, 17]. У носіїв алелі С чоловічої статі, на відміну від гомозигот T381T, були зафіксовані вищі плазмові рівні обох пептидів у всіх групах порівняння [12, 13, 14].

Окрім того, було встановлено, що носійство поліморфної алелі С і вищі плазмові рівні BNP асоціювались із більш значимими зсувами у структурно-функціональних показниках міокарду, що дозволило визначити предиктори ризику розвитку ХСН для жінок з ГХ постменопаузального віку. Отримані результати відрізнялись від даних по групах чоловіків, у яких більш виражені показники процесів ремоделювання міокарду було визначено у гомозигот T381T [12, 13, 14].



Примітки: # χ^2 = 98,02; p < 0,01; 95% CI 6,007- 39,993.

Рис. 2. Відносний ризик за спектром показників-предикторів розвитку ХСН на тлі ГХ серед жінок, мешканок Подільського регіону України 40-65 років, (ВР = 1 - відсутність асоціації, ВР > 1 - підвищений ризик патології, ВР < 1 - негативна асоціація).

Використовуючи результати фізикальних, лабораторних, інструментальних методів обстеження та загальностатистичних методів аналізу, було сформовано перелік структурних, функціональних та гуморальних змін, визначення яких може допомогти персоніфікувати прогнозування розвитку ХСН на тлі ГХ.

Методом регресійного аналізу пропорційних ризиків було розраховано відносні ризики (ВР) та їх вагомість у розвитку ХСН з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Модель пропорційних ризиків включала наступні показники: носійство поліморфного варіанту гена BNP, спадковий анамнез, ранній початок ГХ, масу тіла, ступінь АГ, плазмові рівні BNP та CNP, особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки (рис. 2).

Для популяції жінок 40-65 років з ГХ розрахунок ВР для кожного показника та оцінка вагомості його впливу на ризик розвитку ХСН показав, що рівень плазмової концентрації BNP>100 пг/мл, плазмовий рівень CNP>5 пмоль/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість по ГХ, початок захворювання на ГХ до 40 років, рівень АТ - 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ<40%, наявність діастолічної дисфункції ЛШ по типу порушення релаксації асоціюються з розвитком серцевої недостатності у вказаної когорти осіб. Результати застосування даної статистичної методики вказують на відсутність достовірно вагомого впливу носійства генотипу Т381Т чи алелі С гена BNP на розвиток ХСН, що передбачає пошук інших методів, які могли б вдосконалити прогностичний алгоритм. Вказаний перелік предикторів ризику розвитку ХСН у жінок дещо відрізняється від такого у чоловіків. Окрім того, було встановлено що успадкування особами чоловічої статі генотипу Т381Т асоціюється із розвитком ХСН серед загальної популяції хворих на ГХ [12, 13, 14].

Таким чином, наявність у жінки з ГХ 40-65 років визначеного спектру вагомих прогностичних факторів дозволяє віднести її до групи ризику ймовірного розвитку ХСН, що буде спонукати до подальшої активної динамічної диспансеризації даної когорти осіб та корекції отримуваного ними лікування.

На основі сформованого переліку предикторів був проведений лінійний дискримінантний аналіз по Фішеру із створенням математичної моделі прогнозу наявності ХСН у вигляді схеми класифікаційних рівнянь з урахуванням носійства жінками поліморфних варіантів гена BNP. Для побудови математичної моделі були обрані показники, що мали найбільш вагому частку у прогнозуванні ризику розвитку ХСН за даними попереднього регресійного аналізу (тобто при ВР > 1): плазмові рівні пептидів, величина ІМТ, ступінь АГ, ФВ ЛШ, наявність діастолічної дисфункції, обтяжений спадковий анамнез, вік маніфестації ГХ. Хоча за результатами регресійного аналізу пропорційних ризиків носійство генотипу Т381Т чи алелі С не увійшло до переліку основних предикторів ризику розвитку ГХ чи ХСН, в даній моделі генотип був використаний не як визначальний, а як уточнюючий та/або обмежуючий фактор.

Модель прогнозу розвитку ГХ та ХСН у загальній популяції жінок 40-65 років, мешканок Подільського регіону України має наступний вигляд:

(1) $D1 = -49,57 + 20,295 \cdot X_3 + 19,856 \cdot X_5 + 4,969 \cdot X_2 + 1,833 \cdot X_7 + 1,0905 \cdot X_6 + 0,789 \cdot X_1 - 0,0759 \cdot X_4 - 0,312 \cdot X_8 - 3,703 \cdot X_9$;

(2) $D2 = -263,335 + 41,612 \cdot X0_3 + 22,212 \cdot X_6 + 10,935 \cdot X_4 + 7,666 \cdot X_2 + 4,22 \cdot X_8 + 1,645 \cdot X_1 - 0,117 \cdot X_7 - 6,686 \cdot X_5 - 19,555 \cdot X_9$;

(3) $D3 = -538,724 + 71,982 \cdot X_3 + 24,316 \cdot X_6 + 10,474 \cdot X_2 + 8,615 \cdot X_4 + 3,504 \cdot X_1 + 3,462 \cdot X_8 + 3,016 \cdot X_7 - 2,648 \cdot X_5 - 38,541 \cdot X_9$.

При цьому:

D1 - відсутність ознак ураження серцево-судинної системи;

D2 - наявність ГХ з ГЛШ;

Таблиця 1. Середні значення рівнянь прогностичної моделі наявності ГХ та ХСН у жінок 40-65 років з урахуванням носійства поліморфних варіантів гена BNP.

Рівняння / Клінічні групи	D1	D2	D3
Пацієнтки без ознак серцево-судинної патології	46,51	-108,69	-205,336
Пацієнтки з ГХ II ст.	76,59	231,71	148,85
Пацієнтки з ГХ, що ускладнена ХСН	170,24	339,21	421,64

D3 - наявність ХСН на тлі ГХ;

X_1-X_9 - обрані показники-предиктори розвитку ХСН, а саме:

X_1 - плазмові рівні BNP (в рівнянні підставляються фактичні цифри, в пг/мл);

X_2 - плазмові рівні CNP (в рівнянні підставляються фактичні цифри, в пмоль/мл);

X_3 - індекс маси тіла (при ІМТ в межах 18,5-24,9 в рівняння підставляється 1, при ІМТ в межах 25-29,9 в рівняння підставляється 2, при ІМТ 30,0 і вище в рівняння підставляється 3);

X_4 - ступінь АГ (оптимальний АТ - в рівняння підставляється 1; нормальний АТ - в рівняння підставляється 2; високо-нормальний АТ - в рівняння підставляється 3; 1 ступінь АГ - в рівняння підставляється 4; 2 ступінь АГ - в рівняння підставляється 5; 3 ступінь АГ - в рівняння підставляється 6);

X_5 - показник ФВ ЛШ (при ФВ > 40% в рівняння підставляється 1, при ФВ < 40% в рівняння підставляється 2);

X_6 - наявність діастолічної дисфункції (при наявності ДД по типу сповільнення релаксації в рівняння підставляється 1, при наявності ДД по псевдонормальному типу в рівняння підставляється 2, при наявності ДД по рестриктивному типу в рівняння підставляється 3);

X_7 - спадковий анамнез (при обтяженому спадковому анамнезі по ГХ в рівняння підставляється 1, при необтяженому спадковому анамнезі в рівняння підставляється 0);

X_8 - початок ГХ (в рівняння підставляється фактичний вік маніфестації ГХ, в роках);

X_9 - носійство поліморфних варіантів гена BNP (при успадкуванні генотипу T381T в рівняння підставляється 1, при успадкуванні поліморфної алелі C в рівняння підставляється 2).

Модель достовірна при значенні Willks' Lambda = 0,00034; F = 18,388; p = 0,0001 (загальна точність методу склала 96,8%, чутливість - 94,56%, специфічність - 92,48%). Інтерпретація результатів: пацієнт буде віднесений до клінічної групи D1, D2 або D3 (див. вище), результат якого рівняння (1, 2 чи 3) буде більшим.

Жінки кожної з груп зіставлення були перевірені за допомогою даної математичної моделі. Результати підрахунків підтвердили приналежність кожної обстежуваної особи до відповідної клінічної групи, тобто у жінок без ознак серцево-судинної патології найбільші результати зафіксовані у рівнянні D1, для жінок із ГХ II ст. - в рівнянні D2, а у жінок з ХСН - у рівнянні D3. Середні показники по групам наведені у таблиці 1.

Отримані результати доводять ефективність та доцільність використання даної моделі в алгоритмі ранньої персоніфікованої діагностики ХСН у жінок 40-65 років з наявною ГХ, а інтеграція запропонованих рівнянь в online-калькулятори дозволить значною мірою удосконалити, полегшити та оптимізувати даний процес.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Рівень плазмової концентрації BNP>100 пг/мл, плазмовий рівень CNP>5 пмоль/мл, надлишкова маса тіла, обтяжена спадковість за ГХ, початок захворювання на ГХ до 40 років, рівень АТ - 2 і 3 ступенів, ФВ ЛШ<40%, наявність діастолічної дисфункції ЛШ за типом порушення релаксації у жінок Подільського регіону України 40-65 років з наявною ГХ асоціюються із високим ризиком розвитку ХСН незалежно від носійства поліморфних варіантів гена BNP.

Створена математична модель прогнозу наявності ХСН у вигляді схеми класифікаційних рівнянь є ефективним, зручним та швидким доповнюючим методом ранньої діагностики ХСН у жінок постменопаузального віку, особливо на первинному рівні надання медичної допомоги.

Подяка.

Дослідження проведено без фінансової допомоги державної, комерційної чи некомерційної організації. Конфлікт інтересів відсутній. Висловлюємо подяку адміністрації, персоналу та пацієнтам КНП "Вінницький обласний спеціалізований клінічний диспансер радіаційного захисту населення ВОР" (м. Вінниця, Україна) за сприяння у здійсненні даного дослідження та участь у ньому.

Список посилань - References

[1] Amie, J. Moyes, Sandy, M. Chu, Aisah, A. Aubdool, … & Hobbs, A. J. (2020). C-type natriuretic peptide co-ordinates cardiac structure and function. *European Heart Journal,* 41 (9),1006-1020, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz093

[2] Amosova, K. M., Chernyayeva, K. I., Rudenko, Y. U. V., Mostbauer, H. V., & Lazareva, K. P. (2018). Вікові та гендерні відмінності фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [Age and gender differences in the phenotype of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension]. *Серце і судини - Heart and blood vessels,* 4, 53-61.

[3] Bakhshaliev, A. B., Dadashova, G. M., & Bakhshalieva, G. I. (2015). Гендерные особенности факторов риска развития, возрастные и половые различия по тяжести и генезу хронической сердечной недостаточности [Gender characteristics of risk factors for development, age and sex differences in severity and genesis of chronic heart failure]. *Терапевт. Арх. - Therapeutic Archive,* 4, 13-18.

[4] Buchko, O. YU. (2016). Сучасні предиктори прогнозу вижи-

вання та методи їх корекції у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю в практиці лікаря [Modern predictors of survival prognosis and methods of their correction in patients with chronic heart failure in the practice of physicians]. *Український журнал медицини, біології та спорту - Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 1, 33-36

[5] Clerico, A., Masotti, S., Musetti, V., & Passino, C. (2019). Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med.,* 4, 8. doi: 10.21037/jlpm.2019.01.03

[6] Filatova, O. L., Lyashenko, A. V., Tkach, N. A., Lipkan, N. H., & Voronkov, L. H. (2017). 18-місячна виживаність та її предиктори у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі [18-month survival and its predictors in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction by sex]. *Укр. Мед. Часопис - Ukrainian medical journal,* 6 (122).

[7] Helsinki Declaration of the World Medical Association (2010). Morphology, 4, 2, 65-68. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Morphology, 4, 2, 10.

[8] Ivchyna, N. A. (2019). Серцева недостатність: місце біомаркерів NT-proBNP та sST 2 [Heart failure: the place of biomarkers NT-proBNP and sST2]. *World Science,* 8, 2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31082019/6636

[9] Junkerov, V. I., & Grigoriev, S. G. (2002). *Mathematical and statistical processing of medical research data*. St. Petersburg: Military Medical. Acad.

[10] Mingels, A. M. A., & Kimenai, D. M. (2018). Sex-related aspects of biomarkers in cardiac disease. *Adv Exp Med Biol.,* 1065, 545-64.

[11] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozhuharov, N., … & Januzzi, Jr, J. L. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*, 21(6), 715-731. https://doi.org/10.1002/ejhf.1494

[12] Pashkova, YU. P. (2016). Варіанти SNPs-поліморфізму гена мозкового натрійуретичного пептиду та відповідні структурно-функціональні показники міокарда у чоловіків мешканців Подільського регіону України з гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю [Variants of SNPs-polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and corresponding structural and functional parameters of the myocardium in men living in the Podolsk region of Ukraine with hypertension and chronic heart failure]. *Галицький лікарський вісник - Galician Medical Bulletin,* 23(3), 101-105.

[13] Pashkova, YU. P. (2016). Визначення наявності поліморфних генотипів гена МНП як шлях до більш ефективної діагностики серцевої недостатності у чоловіків з гіпертонічною хворобою [Determining the presence of polymorphic genotypes of the MNP gene as a way to more effectively diagnose heart failure in men with hypertension]. *Український кардіологічний журнал - Ukrainian Journal of Cardiology,* 3, 199-200.

[14] Pashkova, Yu. P., & Zhebel, V. M. (2015). Features of the structural organization of the brain natriuretic peptide gene and the level of its plasma concentration in men, residents of the Podolsk region. *Biomedical and Biosocial Anthropology,* 25, 12-16.

[15] Sursayeva, L. M. (2021). "Бути чи не бути?" Перспективи та можливості застосування CNP як сигнального показника структурно-функціональних змін міокарду при есенціальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності ["To be or not to be?" Prospects and possibilities of CNP application as a signaling indicator of structural and functional changes of the myocardium in essential hypertension and chronic heart failure]. Вісник *Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University,* 25(3), 432-437. https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-15

[16] Sursayeva, L. M., Zhebel, V. M., Pashkova, YU. P., Kul?chevych, L. V., & Shevchuk, O. K. (2020). BNP: фенотипічні особливості плазмової концентрації біомаркеру крізь призму статевого диморфізму [BNP: phenotypic features of plasma concentration of biomarker through the prism of sexual dimorphism]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of Vinnytsia National Medical University,* 24(4), 571-576. https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02

[17] Sursaieva, L., & Zhebel, V. (2021). The BNP gene polymorphism in women and plasma peptide levels for the screening diagnostics of chronic heart failure in essential hypertension. *Sapporo Medical Journal,* 55(07).

[18] Utkin, L. V., & Zhuk Y. A. (2016). A Genome-Wide Association Study using Pairwise Comparison Matrices. *SPIIRAS Proceedings,* 4, 47, 225. ISSN 2078-9599. DOI:10.15622/sp.47.12.

[19] Voronkov, L. H., Berezin, O. YE., Zharinova, V. YU., Zhebel, V. M., Koval, O. A., Rudyk, YU. S., … & Tseluyko, V. Y. (2019). Біологічні маркери та їх застосування при серцевій недостатності [Biological markers and their use in heart failure]. *Консенсус Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності та Української асоціації фахівців з невідкладної кардіології - Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists and the Ukrainian Association of Emergency Cardiologists*

[20] Voronkov, L. G., Voitsekhovska, K. V., Fedkiv, S. V., Gavrilenko, T. I., & Koval, V. I. (2019). Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка [Predictors of long-term clinical prognosis in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction]. *Український кардіологічний журнал - Ukrainian Journal of Cardiology,* 26(5), 33-43, doi:10.31928/10.31928/1608-635X-2019.5.3342

PREDICTORS OF DEVELOPMENT AND FORECASTING MODELS IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE AGAINST HYPERTENSION

Sursaieva L. M., Zhebel V. M.

Annotation. *Chronic heart failure (CHF) is a recognized public health problem with significant morbidity and mortality. Complementing and improving existing ones, as well as finding new methods for diagnosing and predicting the development of CHF is a promising and important area of research. The probable association between plasma concentrations of cerebral (BNP) and vascular (CNP) types of natriuretic peptides, features of clinical status and single nucleotide polymorphism of the BNP gene encoding was studied. The aim of the study was to improve the prognosis of CHF in women of Podolsk region of Ukraine aged 40-65 with hypertension by determining the range of the most important predictors of risk of CHF and creating a prognostic mathematical model for early personalized diagnosis of CHF based on carriers of polymorphic variants of the BNP gene. The survey involved 180 women aged 40-65 living in the Podolsk region of Ukraine: 67 women in the control group without signs of cardiovascular disease, 62 women with uncomplicated EH and 51*

women with EH complicated by CHF. All patients were examined using general clinical, instrumental and laboratory methods. Genotyping of the BNP gene was performed by polymerase chain reaction. Plasma concentrations of BNP and CNP were determined by plate solid phase enzyme-linked immunosorbent assay. Mathematical processing was performed on a personal computer using the standard statistical package Statistica 10.0. It is established that among the predictors of the risk of heart failure in women 40-65 years with uncomplicated EH the most important role is played by: the level of plasma concentrations of BNP and CNP, overweight, burdened heredity of EH, the onset of EH up to 40 years, blood pressure, LV EF <40% and the presence of left ventricular diastolic dysfunction type of relaxation disorders. The proposed prognostic mathematical model in the form of a scheme of equations in the future can be a convenient and fast method of early individualized diagnosis of CHF, available for use in online format.
Keywords: *biomarker, CNP, BNP, plasma levels, hypertension, chronic heart failure, risk predictors, prognostic mathematical model.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-20
УДК: 616.132.2-005.8:577.213/216

АНАЛІЗ РОЗПОДІЛУ RS4977574-ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНА ANRIL У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ РІЗНОЇ СТАТІ

Князькова П.В., Гарбузова В.Ю.
Сумський державний університет (вул. Санаторна, 31, м. Суми, Україна, 40018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *polinakniazkova@gmail.com*

Статтю отримано 09 листопада 2021 р.; прийнято до друку 23 грудня 2021 р.

Анотація. *Мета роботи - проаналізувати розподіл rs4977574-поліморфних варіантів гена ANRIL у хворих з гострим коронарним синдромом різної статі. Для дослідження було використано венозну кров 234 хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) та 195 осіб без серцевої патології. ДНК виділяли із цільної венозної крові з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). rs4977574 поліморфізм гена ANRIL вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Статистичний аналіз результатів дослідження було проведено з використанням програми SPSS (версія 17.0). Виявлено різницю при порівнянні частот генотипів за поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL у їх розподілі (p=0,035). За результатом логістичної регресії показано, що в рамках рецисивної (p=0,015) та адитивної (p=0,012) моделей успадкування носії G/G-генотипу мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС, ніж носії A-алеля. Достовірність результатів зберігалась і після поправок на стать, вік, ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету та стрес (p=0,049 - для рецисивної моделі; p=0,037 - для адитивної моделі). Таким чином, у осіб з G/G-генотипом за rs4977574-поліморфізмом гена довгої некодуючої РНК ANRIL ризик захворіти на ГКС у 2 рази вищий, ніж у носіїв домінантного алелю. Подальші дослідження будуть спрямовані на встановлення зв'язку поліморфізму ANRIL з ризиком розвитку ГКС залежно від інших факторів ризику.*
Ключові слова: *поліморфізм генів, ANRIL, rs4977574, гострий коронарний синдром.*

Вступ

За даними дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD - Global Burden of Disease) за 2019 рік серцево-судинні захворювання незмінно посідають перше місце серед причин смерті по всьому світу. З 1990 року захворюваність і смертність (271 мільйон та 12,1 мільйона випадків відповідно) у 2019 році зросли до 523 мільйонів випадків хвороби, з яких 18,6 мільйона - померлі, що призводить до значних економічних втрат [1]. Гострий коронарний синдром (ГКС) посідає одне з перших місць серед усіх серцево-судинних захворювань за кількістю смертельних випадків. ГКС відноситься до мультифакторних хвороб, причиною яких є як генетичні чинники, так і зовнішні фактори, серед яких - паління, погане харчування та низька фізична активність. Доведено, що генетичний вплив може сягати майже 50% із усіх факторів ризику [2, 8, 13, 15].

В останні роки в усьому світі пріоритетними дослідженнями в напрямку вивчення генетичних чинників у патогенезі серцево-судинних захворювань є з'ясування впливу довгих некодуючих РНК (lncRNAs) та їх однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) [16].

З'ясовано, що lncRNAs відіграють важливу роль у регуляції клітинного поділу, впливають на проліферацію, диференціацію та апоптоз клітин, і як наслідок - можуть виступати регуляторами атеросклерозу, запалення, призводити до розладів кровообігу та порушення обміну речовин, що пов'язані з ГКС [17, 18, 21, 22].

Особливу увагу приділяють вивченню SNP в гені ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), або CDKN2B-AS1 (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1). У сучасних дослідженнях доведено, що локус CDKN2A / B асоціюється з ризиком розвитку раку, атеросклеротичної хвороби, діабету 2 типу, інсульту, аневризми, пародонтиту, хвороби Альцгеймера, старіння, глаукоми, ендометріозу, розсіяного склерозу, гіпертонії [6, 12]. Таким чином, вивчення поліморфізмів гена ANRIL у пацієнтів з ГКС є перспективним дослідженням.

Мета дослідження - проаналізувати розподіл rs4977574-поліморфних варіантів гена ANRIL у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) різної статі.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 429 пацієнти, з яких 195 були хворі на ГКС, а 234 - контрольна група.

Усі хворі на ГКС проходили лікування у кардіологічних відділеннях КНП СОР "Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни" та КНП СОР Сумська обласна клінічна лікарня. Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії встановлено на підставі клінічного, біохімічного та ЕКГ-обстеження відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів.

Із дослідження були виключені пацієнти з кардіогенним шоком, тяжкою нирковою та печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, травмою або великим оперативним втручанням, гострим або хронічним запаленням у стадії загострення, злоякісними пухлинами та системними захворюваннями.

У контрольну групу увійшли відносно здорові особи.

Відсутність серцево-судинної патології підтверджували збором анамнестичних даних, записом ЕКГ, вимірюванням артеріального тиску та дослідженням біохімічних показників крові.

Дослідження відповідає основним положенням Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження був затверджений Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (№ 1/11 від 12.11.2018). Усі учасники перед забором матеріалу надали письмову інформовану згоду на участь у молекулярно-генетичному дослідженні.

ДНК лейкоцитів крові виділяли за допомогою комерційного набору GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипування пацієнтів за поліморфізмом rs4977574 гена ANRIL проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Для реакції використовували прилад Quant Studio 5 DX Real-Time ("Applied Biosystems", США). Ампліфікація складалася з початкової 10-хвилинної денатурації (95 °C) із наступними 45 циклами ампліфікаціі протягом 15 с (95 °C) і протягом 30 с (60 °C).

Статистичний аналіз даних проведений із використанням пакету програм SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, версія 17.0, IBM, США). Значення показника $p<0,05$ в усіх виконаних статистичних тестах приймали за значуще.

Дослідження проведене в рамках НДР кафедри фізіології та патофізіології з курсом медичної біології: "Вивчення ролі генетичних чинників у патогенезі мультифакторних хвороб", № держреєстрації 0120U102166.

Результати. Обговорення

Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ГКС та осіб контролю наведені в таблиці 1.

Серед осіб, що брали участь у дослідженні існує різниця за віком, статтю, масою тіла, зростом, наявністю надмірної ваги, ожиріння, артеріальної гіпертензії, підвищеної глюкози крові, стресової професії та паління. Згідно сучасних досліджень, усі перераховані чинники відносяться до факторів ризику зовнішнього середовища.

На першому етапі була проведена перевірка нормальності розподілу генотипів та алелів за rs4977574 поліморфним варіантом гена ANRIL у контрольній групі та у хворих з ГКС (табл. 2).

Результати демонструють, що у групі "випадок-контроль" відповідність рівновазі Харді-Вайнберга не була порушена.

У розподілі генотипів за поліморфізмом rs4977574 гена ANRIL частота генотипів серед хворих на ГКС становила: A/A - 50 (25,6%), A/G - 84 (43,1%), G/G - 61

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів із ГКС та осіб контролю.

Показник	ГКС (n=195)	Контрольна гр упа (n=234)	p
Вік, років	55,9 ± 8,93	66,0 ± 14,53	<0,001
Стать, ж/ч	46 / 149	77 / 157	0,034
Маса тіла, кг	82,8 ± 12,44	73,9 ± 13,24	<0,001
Зріст, см	171,6 ± 6,80	164,4 ± 10,10	<0,001
ІМТ кг/м²	28,1 ± 4,10	27,4 ± 4,65	0,082
Надмірна вага (%)	161 (82,6)	164 (70,1)	0,003
Ожиріння (%)	60 (30,8)	51 (21,8)	0,035
САТ, мм.рт.ст	141,4 ± 19,05	139,3 ± 23,06	0,312
ДАТ, мм.рт.ст	89,9 ± 10,79	83,4 ± 10,71	<0,001
Артеріальна гіпертензія (%)	118 (60,5)	73 (31,6)	<0,001
Глюкоза крові, ммоль/л	7,7 ± 2,39	5,3 ± 0,74	<0,001
Цукровий діабет (%)	54 (27,7)	24 (10,3)	<0,001
Курці (%)	88 (45,1)	61 (26,1)	<0,001
Стресова професія (%)	80 (41,0)	66 (28,2)	0,005

Примітка: n - кількість пацієнтів; ГКС - гострий коронарний синдром; ІМТ - індекс маси тіла.

Таблиця 2. Частота генотипів і алелів за rs4977574 поліморфізмом гена ANRIL у контрольній групі та у хворих з ГКС.

	Контрольна група, n (%)	Хворі з ГКС, n (%)
A/A	78 (33,3)	50 (25,6)
A/G	107 (45,8)	84 (43,1)
G/G	49 (20,9)	61 (31,3)
A-алель	263 (56,2)	184 (47,2)
G-алель	205 (43,8)	206 (52,8)
X^2	1,186	3,591
p	0,276	0,058

Примітка: n - кількість пацієнтів; χ^2 і p відображають відхилення у кожній групі від рівноваги Харді-Вайнберга.

Таблиця 3. Аналіз зв'язку rs4977574 поліморфізму гена ANRIL з ризиком захворіти на ГКС з урахуванням різних моделей успадкування за допомогою логістичної регресії у групі жінок.

Модель	$p_{спост}$	$OR_{спост}$ (95%CI)	$p_{попр}$	$OR_{попр}$ (95%CI)
Домінантна	0,849	1,081 (0,483-2,421)	0,870	1,075 (0,450-2,568)
Рецисивна	0,035	2,423 (1,065-5,515)	0,032	2,655 (1,086-6,487)
Наддомінантна	0,089	0,520 (0,245-1,104)	0,081	0,483 (0,214-1,093)
Адитивна	0,483	0,726 (0,297-1,776)	0,467	0,698 (0,265-1,839)
	0,161	2,005 (0,759-5,299)	0,159	2,140 (0,743-6,160)

Примітки: 95 % CI - 95 % довірчий інтервал; $P_{спост}$ - спостережуване значення P (без поправки на коваріати); $OR_{спост}$ - спостережуване відношення шансів; $P_{попр}$ - значення P після поправки на звичку палити, ІМТ, стресову професію, цукровий діабет та АГ; $OR_{попр}$ - відношення шансів після поправки на коваріати.

Таблиця 4. Аналіз зв'язку rs4977574 поліморфізму гена ANRIL з ризиком захворіти на ГКС з урахуванням різних моделей успадкування за допомогою логістичної регресії у групі чоловіків.

Модель	$p_{спост}$	$OR_{спост}$ (95%CI)	$p_{попр}$	$OR_{попр}$ (95%CI)
Домінантна	0,053	1,632 (0,994-2,679)	0,269	1,343 (0,796-2,265)
Рецисивна	0,115	1,516 (0,903-2,544)	0,139	1,519 (0,874-2,642)
Наддомінантна	0,682	1,099 (0,700-1,725)	0,784	0,934 (0,576-1,517)
Адитивна	0,147	1,486 (0,870-2,539)	0,566	1,181 (0,669-2,085)
	0,036	1,924 (1,044-3,546)	0,118	1,675 (0,878-3,197)

Примітки: 95 % CI - 95 % довірчий інтервал; рспост - спостережуване значення р (без поправки на коваріати); ORспост - спостережуване відношення шансів; рпопр - значення р після поправки на звичку палити, ІМТ, стресову професію, цукровий діабет та АГ; ORпопр - відношення шансів після поправки на коваріати.

(31,3%). У той час як у групі контролю - 78 (33,3%), 107 (45,7%), 49 (21,0%) відповідно. Виявлено статистично значущу різницю у співвідношенні поліморфних варіантів (p=0,035).

Методом логістичної регресії встановлено, що згідно рецисивної (p=0,015) та адитивної (p=0,012) моделей успадкування носії G/G-генотипу мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС, ніж носії домінантного алеля. Після внесення поправок на стать, вік, ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету та стрес встановлений ризик зберігається (p=0,049; p=0,037 відповідно).

Серед жінок з ГКС співвідношення генотипів A/A, A/G, G/G було наступним: 13 (28,3%), 16 (34,8%), 17 (36,9%), тоді як серед контрольної групи - 23 (29,9%), 39 (50,6%), 15 (19,5%) відповідно. Показник р, розрахований за критерієм Пірсона дорівнював - 0,081, що свідчить про відсутність різниці у розподілі генотипів серед хворих і здорових жінок.

У той самий час використання методу логістичної регресії генотипів показало, що згідно рецисивної (p=0,035) моделі успадкування, до внесення поправок, гомозиготи за мінорним алелем мають більший ризик захворіти на ГКС у 2,5 рази, в порівнянні з носіями A/A- та A/G -генотипів (табл. 3). Після поправок на ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету, стрес, у рецисивній моделі ризик зберігається (~2,6).

У групі чоловіків з ГКС розподіл гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем становив: 37 (24,8%), 68 (45,7%) та 44 (29,5%). У чоловіків без ГКС цей розподіл був наступним: 55 (35,0%), 68 (43,3%) та 34 (21,7%) відповідно. Достовірної різниці у розподілі генотипів за вивченим поліморфізмом у осіб чоловічої статі не виявлено (p=0,1).

Методом логістичної регресії алельних варіантів встановлено, що згідно домінантної (p=0,053), чия значущість близька до статистичної, та адитивної (p=0,036) моделей успадкування, до внесення поправок, носії мінорного алелю мають ризик захворіти на ГКС приблизно у 2 рази більший в порівнянні з гомозиготами за домінантним типом (табл. 4). Після внесення поправок на ІМТ, звичку палити, наявність цукрового діабету, стрес, ризик зникає.

Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B antisense RNA 1 - це геномна область, розміщена в межах одного топологічно пов'язаного домена [11] і містить три білок-кодуючих гени та lncRNA ANRIL. На центромерному кінці локусу ген ANRIL містить 19-21 зареєстровані екзони протягом ділянки у 126 кб [3, 9]. ANRIL транскрибується РНК-полімеразою II і зрощується в множинні лінійні та кругові ізоформи у специфічному для тканини порядку. Встановлено, що існують множинні ізоформи в будь-якому типі клітин, переважно в невеликій кількості.

Поліморфізм rs4977574 A/G гена CDKN2B-AS1 розташований у 16-у інтроні (положення - 103785). В останні роки декілька досліджень виявили зв'язок між мінорним алелем G та розвитком ГКС. За результатами метааналізу B. Xu et al. (2018) саме рецесивний алель SNP rs4977574 пов'язаний з високим ризиком захворіти на ГКС в азійській популяції [20].

Також, Y-y. Li et al. (2021) у своєму аналізі встановили, що зв'язок між rs4977574 A/G-поліморфним варіантом lncRNA ANRIL і ГКС був більш помітним в азіатській підгрупі, ніж у європеоїдній підгрупі [7]. S. AbdulAzeez et al. (2016) при вивченні rs4977574 поліморфізму серед населення Саудівської Аравії, встановив значну асоціацію цього SNP та ризиком захворіти на ГКС [1]. Зв'язок мінорного алелю rs4977574 з ГКС виявлено і в інших групах населення, таких як іспанці, італійці, турки та китайці [4, 5, 10, 14, 19].

Y. Huang et al. (2014) у своїх дослідженнях встановили, що G/G-поліморфний варіант у жінок азійського походження пов'язаний з підвищеним ризиком захворіти [5].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Існує достовірна різниця у розподілі генотипів A/A, A/G, G/G за rs4977574 поліморфізмом гена ANRIL серед пацієнтів з ГКС та осіб контрольної групи.

2. У осіб з генотипом G/G у загальній групі ризик захворіти у 2 рази більший, ніж у носіїв домінантного алелю.

3. Розподіл генотипів за SNP rs4977574 гена ANRIL у групі хворих на ГКС та групі контролю серед осіб різної статі не відрізняється.

4. Серед осіб жіночої статі гомозиготи за мінорним алелем мають більший ризик захворіти на ГКС у 2,5 рази, в порівнянні з носіями A/A- та A/G -генотипів.

5. Особи чоловічої статі, які є носіями G-алелю мають приблизно у 2 рази більший ризик захворіти на ГКС,

у порівнянні з гомозиготами за домінантним типом.

Подальша робота буде спрямована на дослідження зв'язку поліморфізму ANRIL з ризиком розвитку ГКС залежно від інших факторів ризику.

Список посилань - References

[1] AbdulAzeez, S., Al-Nafie, A. N., Al-Shehri, A., Borgio, J. F., Baranova, E. V., Al-Madan, M. S., … & Al-Ali, A. K. (2016). Intronic Polymorphisms in the CDKN2B-AS1 Gene Are Strongly Associated with the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Artery Disease in the Saudi Population. I*nternational journal of molecular sciences,* 17(3), 395. https://doi.org/10.3390/ijms17030395

[2] Ahmed, W., Ali, I. S., Riaz, M., Younas, A., Sadeque, A., Niazi, A. K., … & Qamar, R. (2013). Association of ANRIL polymorphism (rs1333049:C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia. *Gene,* 515(2), 416-420. https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.12.044

[3] Canepa, E. T., Scassa, M. E., Ceruti, J. M., Marazita, M. C., Carcagno, A. L., Sirkin, P. F., & Ogara, M. F. (2007). INK4 proteins, a family of mammalian CDK inhibitors with novel biological functions. *IUBMB life,* 59(7), 419-426. https://doi.org/10.1080/15216540701488358

[4] Gori, F., Specchia, C., Pietri, S., Crociati, L., Barlera, S., Franciosi, M., … Franzosi, M. G. (2010). Common genetic variants on chromosome 9p21 are associated with myocardial infarction and type 2 diabetes in an Italian population. *BMC medical genetics,* 11, 60. https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-60

[5] Huang, Y., Ye, H., Hong, Q., Xu, X., Jiang, D., Xu, L., … & Duan, S. (2014). Association of CDKN2BAS polymorphism rs4977574 with coronary heart disease: a case-control study and a meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 15(10), 17478-17492. https://doi.org/10.3390/ijms151017478

[6] Kong, Y., Sharma, R. B., Nwosu, B. U., & Alonso, L. C. (2016). Islet biology, the CDKN2A/B locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia,* 59(8), 1579-1593. https://doi.org/10.1007/s00125-016-3967-7

[7] Li, Y-y., Wang, H., & Zhang, Y-y. (2021). CDKN2-AS gene rs4977574 A/G polymorphism and coronary heart disease: A meta-analysis of 40,979 subjects. *J Cell Mol Med.,* 25(18), 8877-8889. doi: 10.1111/jcmm.16849

[8] Liu, X., Jiang, C., & Yang, P. (2017). Association of single nucleotide polymorphisms in the 5' upstream region of the C4BPA gene with essential hypertension in a northeastern Han Chinese population. *Molecular medicine reports,* 16(2), 1289-1297. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6736

[9] Matheu, A., Maraver, A., Collado, M., Garcia-Cao, I., Ca?amero, M., Borras, C., … & Serrano, M. (2009). Anti-aging activity of the Ink4/Arf locus. *Aging cell,* 8(2), 152-161. https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00458.x

[10] Qi, L., Ma, J., Qi, Q., Hartiala, J., Allayee, H., & Campos, H. (2011). Genetic risk score and risk of myocardial infarction in Hispanics. *Circulation,* 123(4), 374-380. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976613

[11] Rao, S. S., Huntley, M. H., Durand, N. C., Stamenova, E. K., Bochkov, I. D., Robinson, J. T., … & Aiden, E. L. (2014). A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping. *Cell,* 159(7), 1665-1680. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.021

[12] Rezazadeh, M., Gharesouran, J., Moradi, M., Noroozi, R., Omrani, M. D., Taheri, M., & Ghafouri-Fard, S. (2018). Association Study of ANRIL Genetic Variants and Multiple Sclerosis. *Journal of molecular neuroscience: MN,* 65(1), 54-59. https://doi.org/10.1007/s12031-018-1069-3

[13] Roberts, R., & Stewart, A. F. (2012). Genetics of coronary artery disease in the 21st century. *Clinical cardiology,* 35(9), 536-540. https://doi.org/10.1002/clc.22002

[14] Saade, S., Cazier, J. B., Ghassibe-Sabbagh, M., Youhanna, S., Badro, D. A., Kamatani, Y., … & Platt, D. E. (2011). Large scale association analysis identifies three susceptibility loci for coronary artery disease. *PloS one,* 6(12), e29427. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029427

[15] Severino, P., D'Amato, A., Netti, L., Pucci, M., De Marchis, M., Palmirotta, R., … & Fedele, F. (2018). Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease: The Role of Ion Channels. *International journal of molecular sciences,* 19(3), 802. https://doi.org/10.3390/ijms19030802

[16] Tang, S. S., Cheng, J., Cai, M. Y., Yang, X. L., Liu, X. G., Zheng, B. Y., & Xiong, X. D. (2016). Association of lincRNA-p21 Haplotype with Coronary Artery Disease in a Chinese Han Population. *Disease markers,* 2016, 9109743. https://doi.org/10.1155/2016/9109743

[17] Tsai, M. C., Spitale, R. C., & Chang, H. Y. (2011). Long intergenic noncoding RNAs: new links in cancer progression. *Cancer research,* 71(1), 3-7. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2483

[18] Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2011). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell,* 43(6), 904-914. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018

[19] Wang, Y., Wang, L., Liu, X., Zhang, Y., Yu, L., Zhang, F., … & Wang, X. (2014). Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population. *PloS one,* 9(1), e86332. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086332

[20] Xu, B., Fang, Z., He, S., & Wang, J. (2018). ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: A meta-analysis of 12,005 subjects. *Medicine,* 97(39), e12641. DOI:10.1097/MD.0000000000012641

[21] Yang, C., Tang, R., Ma, X., Wang, Y., Luo, D., Xu, Z., … & Yang, L. (2015). Tag SNPs in long non-coding RNA H19 contribute to susceptibility to gastric cancer in the Chinese Han population. *Oncotarget,* 6(17), 15311-15320. https://doi.org/10.18632/oncotarget.3840

[22] Zhang, F., Zhang, L., & Zhang, C. (2016). Long noncoding RNAs and tumorigenesis: genetic associations, molecular mechanisms, and therapeutic strategies. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 37(1), 163-175.

ANALYSIS OF THE REDISTRIBUTION OF RS4977574-POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ANRIL GEN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME OF DIFFERENT SEX

Kniazkova P. V., Harbuzova V. Yu.

Annotation. *The aim of the study was to analyze the distribution of rs4977574-polymorphic variants of the ANRIL gene in patients with acute coronary syndrome of different sex. The venous blood of 234 patients with acute coronary syndrome (ACS) and 195 people without cardiac pathology was used for the study. DNA was isolated from whole venous blood using the GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, USA). rs4977574 ANRIL gene polymorphism was studied by real-time PCR reaction in the presence of TaqMan assay C_31720978_30. Statistical analysis of the study was performed using the SPSS program (version 17.0). A difference was found when comparing the frequencies of genotypes at the polymorphic site rs4977574 of the ANRIL gene in their distribution (p=0,035). According to the results of logistic regression, it was detected that in the recessive*

(p=0,015) and additive (p=0,012) inheritance models, carriers of the G/G genotype are approximately 2 times more likely to develop ACS than carriers of the A-allele. The reliability of the results was maintained after adjustments for gender, age, B<I, smoking habits, diabetes and stress (p=0,049 for the recessive model; p=0,037 for the additive model). Thus, individuals with the rs4977574 G/G genotype polymorphism of the ANRIL long non-coding RNA gene have a 2 times higher risk of developing ACS than dominant allele carriers. Further research will focus on the association of ANRIL polymorphism with the risk of ACS depending on other risk factors.
Keywords: *gene polymorphism, ANRIL, rs4977574, acute coronary syndrome.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-21

УДК: 614:616.31(477)

КАДРОВІ РЕСУРСИ ЯК СКЛАДОВА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ТА ДОСТУПНОСТІ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ УКРАЇНИ

Грохотов В. А.[1], Орлова Н. М.[2]

[1]Стоматологічний медичний центр Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (вул. Зоологічна, 1, м. Київ, Україна, 02000),
[2]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *nataliaorlova08@gmail.com*

Статтю отримано 14 грудня 2021 р.; прийнято до друку 17 січня 2022 р.

Анотація. *Забезпечення якісної та доступної стоматологічної допомоги населенню потребує постійного моніторингу кадрового потенціалу стоматологічних закладів. Метою дослідження було здійснення аналізу стану та проблем кадрових ресурсів стоматологічної служби системи МОЗ України у 2010-2020 рр. За допомогою медико-статистичного методу проаналізовані статистичні дані Центру медичної статистики МОЗ України. Встановлено, що впродовж 2010-2020 рр. в Україні продовжується реструктуризація мережі стоматологічних закладів, яка характеризується суттєвим скороченням чисельності комунальних/державних закладів системи МОЗ України та стрімким зростанням кількості приватних закладів. Даний процес обумовлює відтік лікарів-стоматологів з комунального до приватного сектора стоматології. Впродовж періоду спостереження чисельність лікарів-стоматологів, зайнятих у закладах системи МОЗ України, зменшилась на 40,9% (з 21 313 - у 2010 р. до 12 601 фізичних осіб - у 2020 р.). Забезпеченість населення лікарями-стоматологами у системі МОЗ скоротилась на 34,9% (з 4,67 - у 2010 р. до 3,04 на 10 000 населення у 2020 р.). Укомплектованість штатних посад лікарів-стоматологів знизилась з 93,3% до 86,9%. Лікарі-стоматологи системи МОЗ України мають достатньо високу кваліфікацію для забезпечення населення якісною стоматологічною допомогою: 73,3% з них атестовані (67,2% серед лікарів усіх спеціальностей), серед атестованих половина (49,7%) має вищу, а третина (32,9%) - першу кваліфікаційну категорію. Лікарі-стоматологи системи МОЗ України продовжують забезпечувати основний обсяг стоматологічної допомоги населенню країни, обслуговуючи переважну більшість (63,1%) від усіх стоматологічних відвідувань і мають у 2,2-2,9 рази вище середньорічне навантаження, ніж їх колеги у приватному секторі стоматологічної допомоги. Вирішення проблеми забезпечення населення України доступною та якісною стоматологічною допомогою вимагає розробки ефективної кадрової політики у сфері охорони стоматологічного здоров'я, спрямованої на збереження кадрового потенціалу комунального сектору стоматології.*

Ключові слова: *лікарі-стоматологи, кадрові ресурси, організація стоматологічної допомоги.*

Вступ

Результати спеціальних епідеміологічних досліджень засвідчують дуже високий рівень стоматологічної захворюваності населення України, який значно перевищує такий у країнах Європи. Зокрема, поширеність карієсу зубів тимчасового прикусу у 6-річних дітей становить 87,9% (в країнах Євросоюзу - 20%) при інтенсивності ураження КПВ3 - 4,6; поширеність карієсу зубів постійного прикусу у 12-річних дітей - 72,3% при інтенсивності ураження КПВ3 - 2,75 (в країнах Євросоюзу - 1,5). Стоматологічного лікування потребують 80% дітей і 70% дорослого населення України [2, 4]. Незадовільний рівень стоматологічного здоров'я населення України вимагає удосконалення організації стоматологічної допомоги з метою забезпечення її доступності та якості.

Якість стоматологічної, як і загалом медичної допомоги, забезпечується та оцінюється за трьома основними компонентами: структурним, технологічним і результативним. Перший із перелічених компонентів передбачає облік та аналіз таких характеристик, як фінанси та матеріально-технічні ресурси, кадровий потенціал галузі охорони здоров'я та їх відповідність отриманим (очікуваним) результатам [1, 5, 6, 12].

Провідна роль кадрового потенціалу у забезпеченні доступності та якості медичної допомоги обумовлена тим, що обсяги фінансового та матеріально-технічного забезпечення системи охорони здоров'я при створенні відповідних умов формуються та відтворюються швидше, ніж її кадровий потенціал. Відновлення, стабілізація й ефективне використання кадрів потребує багато років і навіть десятиліття [6, 11].

Абсолютний пріоритет кадрового ресурсу визнається у сучасних системах ефективного управління будь-якими організаціями, а персонал організації розглядається як один з ключових видів ресурсів, від ефективності роботи якого залежить якість роботи та благополуччя організації в цілому. Управління персоналом є основним елементом будь-якої системи якості, і чим ефективніше працює система управління персоналом, тим ефективніше працює організація [11].

Тому здійснення моніторингу та оцінки кадрових ресурсів стоматологічних закладів є необхідною умовою обґрунтування стратегічних напрямів збереження та розвитку кадрового потенціалу стоматологічної служби з метою забезпечення якісної та доступної стоматологічної допомоги.

На сьогодні в Україні мережа стоматологічних закладів представлена як закладами комунальної/державної власності системи МОЗ України, так і приватним сек-

©Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

тором стоматології, який стрімко розвивається [3, 10]. Але з врахуванням того, що переважна більшість населення України продовжує одержувати стоматологічну допомогу у закладах системи МОЗ України, і що саме на комунальний сектор стоматології лягає завдання забезпечення соціальних гарантій доступної та якісної стоматологічної допомоги для всіх верств населення, наше дослідження було сфокусовано на проблемах кадрового забезпечення стоматологічних закладів системи МОЗ України.

Мета роботи - здійснити аналіз стану та проблем кадрових ресурсів стоматологічної служби системи МОЗ України у 2010-2020 рр.

Матеріали та методи

За допомогою медико-статистичного методу проведено аналіз кадрових ресурсів стоматологічної служби системи МОЗ України у динаміці за 2010-2020 рр. та у порівнянні із приватним сектором стоматологічної допомоги. Інформаційним джерелом для здійснення даного аналізу були статистичні дані, представлені у формах державної статистичної звітності, зведених в цілому по Україні та у розрізі областей [7, 8, 9]. У дослідженні використані загальностатистичні методи: табличного зведення, узагальнення (за допомогою абсолютних, відносних і середніх величин), статистичного порівняння та графічного аналізу. Для оцінки динаміки кадрових ресурсів стоматологічної служби України у 2010-2020 рр. визначались показники абсолютного приросту (АПр) та темпу приросту (ТПр). Просторовий аналіз особливостей забезпеченості населення лікарями-стоматологами у системі МОЗ України здійснений із використанням коефіцієнта регіональної варіації (КРВ) - відносної (у %) міри варіабельності розподілу регіональних значень - аналога коефіцієнта варіації у варіаційній статистиці. Статистична обробка матеріалів дослідження проведена із використанням Microsoft Excel 2010.

Робота є фрагментом НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: "Медико-соціальне обґрунтування оптимізації медичної допомоги в умовах розвитку системи громадського здоров'я" (термін виконання -2020-2022 рр., № державної реєстрації 0120U100807).

Результати. Обговорення

Аналіз кадрових ресурсів, здійснений за матеріалами форм державної статистичної звітності, засвідчив, що станом на 01.01. 2021 року в Україні у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) системи МОЗ України працювало 12 601 лікарів-стоматологів (фізичних осіб). Серед усієї стоматологічної групи лікарів 59,0% складали лікарі-стоматологи, 11,6% - лікарі-стоматологи дитячі, 12,1% - стоматологи-хірурги, 14,5% - стоматологи-ортопеди та 2,7% - стоматологи-ортодонти (рис. 1).

Важливою ресурсною складовою забезпечення доступності стоматологічної допомоги є наявність достатньої кількості фахівців у розрахунку на 10 000 населення.

Забезпеченість населення лікарями-стоматологами, які працювали у ЗОЗ системи МОЗ України, становила у 2020 р. 3,04 лікарів-стоматологів на 10 000 населення.

Динамічний аналіз виявив суттєве скорочення (на 8 712 осіб або на 40,9%) у 2020 р., порівняно із 2010 р., чисельності лікарів-стоматологів, які працювали у ЗОЗ системи МОЗ України (табл. 1). Дана тенденція мала

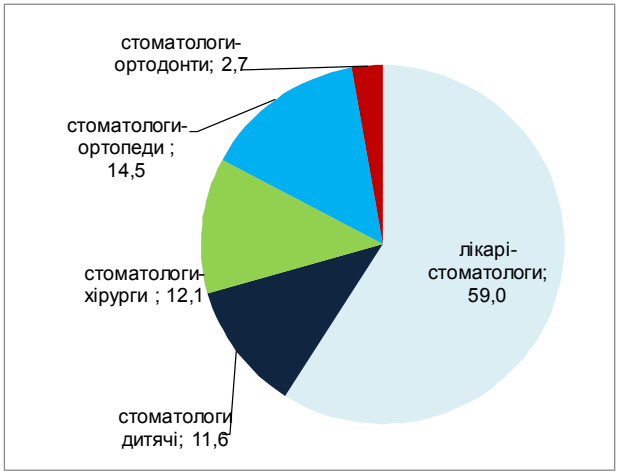


Рис. 1. Структура стоматологічних кадрів у ЗОЗ системи МОЗ України у 2020 р. (у%).

Таблиця 1. Динаміка чисельності лікарів-стоматологів у закладах охорони здоров'я системи МОЗ України та забезпеченості ними населення України.

Спеціальність/ рік	2010 р.		2015 р.		2020 р.		ТПр* (у%)	ТПр** (у%)
	абс	на 10000	абс	на 10000	абс	на 10000		
лікарі-стоматологи	15729	3,45	14758	3,47	8 901	2,15	-43,4	-37,7
у т.ч.стоматологи дитячі	2028	0,44	1780	0,42	1 467	0,35	-27,7	-20,5
стоматологи-хірурги	1924	0,42	1667	0,39	1 527	0,37	-20,6	-11,9
стоматологи-ортопеди	3120	0,68	2520	0,59	1 830	0,44	-41,3	-35,3
стоматологи-ортодонти	540	0,12	459	0,11	343	0,08	-36,5	-33,3
стоматологи (уся група)	21313	4,67	19404	4,56	12 601	3,04	-40,9	-34,9

Примітки: *- темп приросту/скорочення абсолютної кількості лікарів- стоматологів у 2020 р., порівняно із 2010 р.; **- темп приросту/скорочення показника забезпеченості населення України лікарями- стоматологами у 2020 р. порівняно із 2010 р.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354

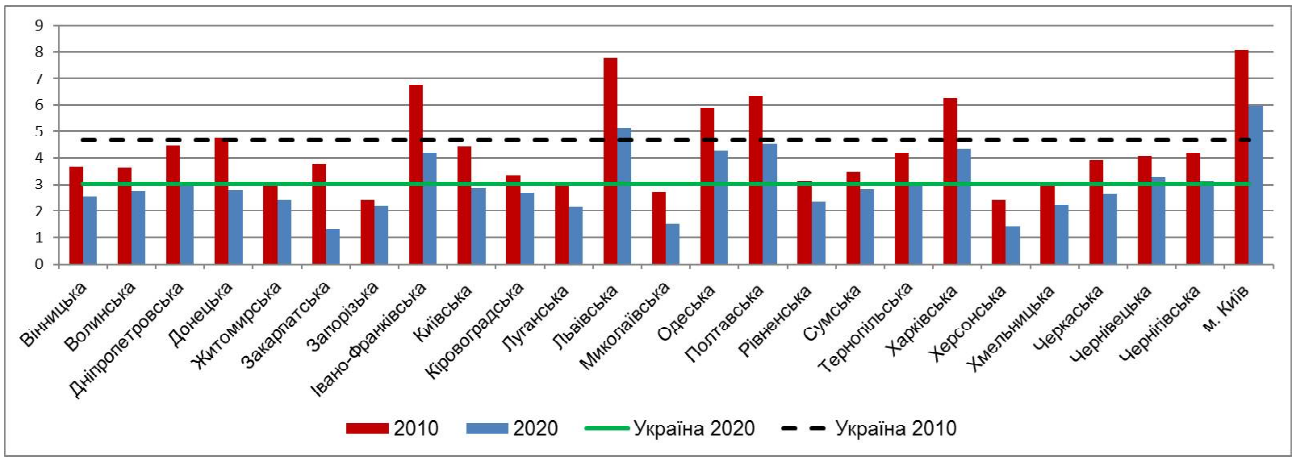


Рис. 2. Територіальні особливості забезпеченості населення України лікарями-стоматологами, які працюють у ЗОЗ системи МОЗ України, 2010, 2020 р. (рівні на 10 000 населення).

місце як серед усієї стоматологічної групи фахівців, так і за всіма стоматологічними спеціальностями. За десять років забезпеченість населення лікарями-стоматологами у розрахунку на 10 тис. населення скоротилась на 37,7%, дитячими лікарями стоматологами - на 20,5%, стоматологами-хірургами - на 11,9%, стоматологами-ортопедами - на 35,3%, стоматологами-ортодонтами - на 33,3%.

Аналіз територіальних особливостей забезпеченості населення України лікарями-стоматологами засвідчив високу варіацію даного показника у регіонах України (КРВ складав 37,9%). У 2020 р. забезпеченість населення лікарями-стоматологами у розрахунку на 10 000 населення коливалась від мінімального рівня 1,3 у Закарпатській області до 5,98 на 10 тис. населення у м. Києві (рис. 2). Динамічні зміни даного показника були односпрямованими - зниження забезпеченості населення лікарями-стоматологами мало місце у всіх областях України, але найбільш вагоме - у Закарпатській області (на 65,8%).

Важливим чинником, який впливає на якість стоматологічної допомоги є кваліфікація лікарів-стоматологів. Встановлено, що станом на 01.01.2021 р. кваліфікаційні категорії мали три чверті лікарів-стоматологів (73,3%). Частка атестованих серед лікарів-стоматологів перевищує аналогічний показник серед лікарів усіх спеціальностей (67,2%). Аналіз стану атестації стоматологічної групи лікарів у розрізі окремих спеціальностей засвідчив, що найбільшою є частка атестованих серед стоматологів-ортопедів (75,3%), а найнижчою - серед стоматологів-ортодонтів (64,1%) (рис. 3).

За десять років зросла частка атестованих фахівців серед лікарів-стоматологів, у т.ч. дитячих, серед стоматологів-ортопедів і зменшилась - серед стоматологів-хірургів і стоматологів-ортодонтів.

Аналіз розподілу атестованих лікарів-стоматологів за кваліфікаційними категоріями виявив стабільні у часі і однотипні для всіх стоматологічних спеціальностей особливості: приблизно половина лікарів-стоматологів мала вищу категорію, кожний 3-4-й стоматолог - першу, 5-6-й - другу кваліфікаційну категорію. Найвищою була частка фахівців із вищою кваліфікаційною категорією серед дитячих лікарів-стоматологів (57,6%) і стоматологів-ортодонтів (57,3%) (рис. 4).

Впродовж останніх десятиліть відбулись суттєві зміни у мережі стоматологічних закладів, які вплинули на розподіл лікарів-стоматологів між державним і приватним сектором стоматологічної допомоги.

У 2020 році у системі МОЗ стоматологічну допомогу населенню України надавали 168 самостійних стоматологічних поліклінік та 1 187 стоматологічних кабінетів. Порівняно із 2010 р. мережа самостійних поліклінік скоротилась на 66,1% (279 у 2010 р.), а кабінетів - майже у 3 рази (4 644 у 2010 р.)

У той же час мережа приватних стоматологічних структур постійно розширюється і станом на 01.01.2021 р. стоматологічну допомогу населенню України надава-

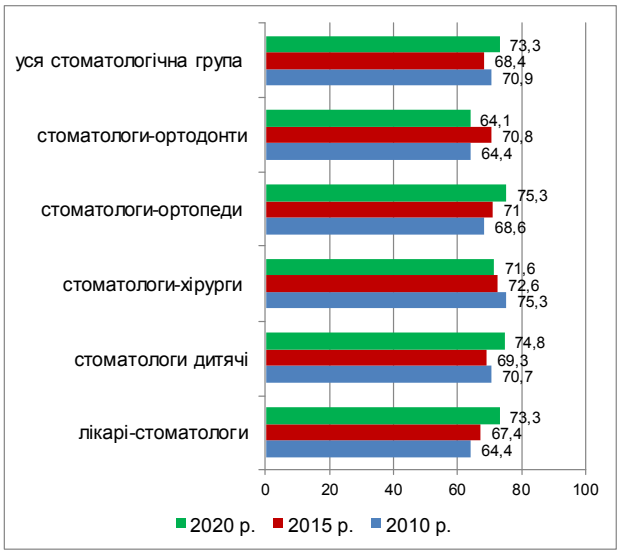


Рис. 3. Відсоток атестованих лікарів-стоматологів у ЗОЗ системи МОЗ України, 2010 2015, 2020 рр. (у%).

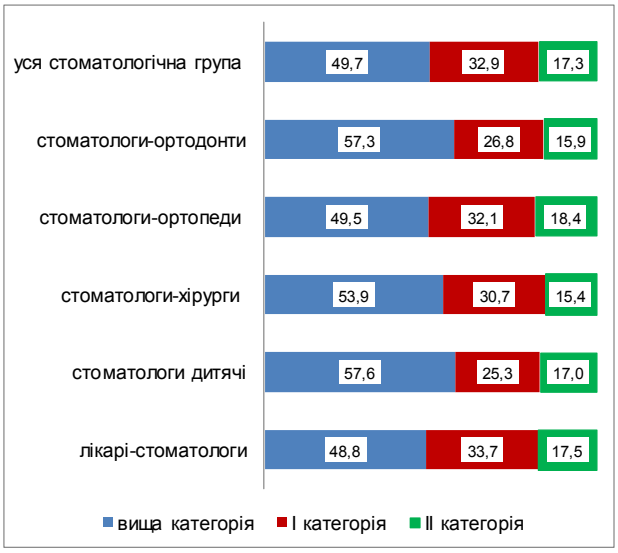


Рис. 4. Розподіл лікарів-стоматологів у ЗОЗ системи МОЗ України за кваліфікаційними категоріями в Україні у 2020 р.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика динаміки кадрових ресурсів у стоматологічних закладах різної форми власності в Україні.

Вид закладів/ рік	2010 р.	2015 р.	2020 р.	АПр 2020/2010	ТПр (у%) 2020/2010
Кількість штатних посад (абс.)					
МОЗ	15911,75	13239,5	7 819,50	-8092,25	-50,86
приватні	6724,75	6917,75	9 239,00	2514,25	37,39
Кількість зайнятих посад (абс.)					
МОЗ	14841,25	12577,5	6 802,50	-8038,75	-54,16
приватні	6462,25	6691,33	8 892,00	2429,75	37,60
Кількість фізичних осіб (абс.)					
МОЗ	16105	14660	8 031	-8074,00	-50,13
приватні	6349	6311	8 662	2313,00	36,43
Укомплектованість штатних посад (у%)					
МОЗ	93,27	95,00	86,99	-6,28	-6,73
приватні	96,10	96,73	96,24	0,15	0,15
Коефіцієнт сумісництва					
МОЗ	0,92	0,86	0,85	-0,07	-8,08
приватні	1,02	1,06	1,03	0,01	0,86

ли 617 самостійних стоматологічних поліклінік та 4 467 стоматологічних кабінетів приватної форми власності.

Аналіз розподілу штатних посад лікарів-стоматологів між різними типами стоматологічних закладів в Україні засвідчив, що на початку періоду спостереження у 2010 році переважна більшість посад (15 911,75 або 70,3%) була зосереджена у ЗОЗ системи МОЗ України, а у 2020 р. вже більше половини (9 239,0 або 54,2%) посад лікарів-стоматологів припадало на стоматологічні заклади приватної власності. За 10 років кількість посад у ЗОЗ МОЗ скоротилась на 50,9%, а у приватних закладах - зросла на 37,4% (табл. 2).

Динамічний аналіз чисельності фізичних осіб лікарів-стоматологів, працевлаштованих у закладах різної форми власності, показав, що за 10 років кількість лікарів-стоматологів зменшилась у комунальних/державних стоматологічних закладах та підрозділах на 8 074 лікарів (на 50,1%), а у приватних - зросла на 2313 осіб (на 36,4%).

Укомплектованість штатних посад лікарів-стоматологів у закладах системи МОЗ знизилась впродовж періоду спостереження з 93,3% до 86,9%, а у приватних - залишалась стабільною на рівні 96,0%.

Незважаючи на скорочення мережі та кількості лікарів-стоматологів у ЗОЗ системи МОЗ України, комунальний сектор стоматологічної служби залишається лідером щодо обсягу наданої стоматологічної допомоги населенню країни (у 2020 р. лікарі-стоматологи даних закладів обслужили переважну більшість (63,1%) від усіх стоматологічних відвідувань). У той же час слід відмітити тенденцію до скорочення середньої кількості відвідувань у розрахунку на одного дорослого жителя з 0,9 у 2010 р. до 0,6 у 2019 р. і з 1,7 до 1,1 на одну дитину, відповідно, що свідчить про зниження доступності стоматологічної допомоги для населення України.

Компаративний аналіз середнього навантаження лікарів-стоматологів у залежності від типу закладів виявив суттєві відмінності. Встановлено, що впродовж усього періоду спостереження у ЗОЗ системи МОЗ на одного лікаря-стоматолога припадало у 2,2-2,9 рази більше відвідувань, ніж у приватних закладах (табл. 3). Зниження середньої кількості відвідувань на одну зайняту посаду лікаря-стоматолога у всіх видах стоматологічних закладів у 2020 р. можна пояснити епідемією COVID-19.

Різниця у часі, відведеному на прийом одного пацієнта лікарем-стоматологом у приватних та комунальних/державних закладах, є вагомим чинником, який диференціює навантаження лікарів та якість наданої ними стоматологічної допомоги.

Таким чином, здійснений аналіз кадрових ресурсів стоматологічних закладів системи МОЗ України засвідчив стабільну тенденцію до скорочення чисельності посад лікарів-стоматологів та їх укомплектованості у комунальному секторі стоматологічної допомоги, скорочення чисельності лікарів-стоматологів (фізичних осіб), зниження показника забезпеченості населення лікарями-стоматологами усіх спеціальностей, а також вагому регіональну варіацію показника забезпеченості населення лікарями- стоматологами в Україні.

Аналогічні динамічні тенденції у забезпеченості на-

Таблиця 3. Середня кількість відвідувань на одну зайняту посаду лікаря-стоматолога в Україні у різних типах стоматологічних закладів.

Тип закладу/ рік	2010 р.	2015 р.	2019 р.	2020 р.
ЗОЗ системи МОЗ	2497,7	2441,9	2 359,7	1 658,3
Приватні заклади	925,6	824,9	888,5	749,6

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

селення фахівцями стоматологічного профілю відмічені і в дослідженнях, виконаних у попередні роки [3, 10]. Причинами суттєвого скорочення кадрового потенціалу стоматологічної служби системи МОЗ України є реструктуризація мережі комунальних закладів, відтік лікарів-стоматологів до приватного сектора стоматології, трудова міграція лікарів за кордон. У майбутньому проблема може загостритись за рахунок скорочення обсягів підготовки лікарів-стоматологів [3].

Несприятливі зміни у кадрових ресурсах стоматологічної служби системи МОЗ України відбуваються на тлі погіршення стану стоматологічного здоров'я населення України, існування високої потреби у стоматологічній допомозі, зниження доступності стоматологічної допомоги, та можуть обумовлювати загострення окреслених проблем у майбутньому [2, 3, 4].

Вирішення проблеми забезпечення населення України доступною та якісною стоматологічною допомогою вимагає розробки ефективної кадрової політики у сфері охорони стоматологічного здоров'я, збереження кадрового потенціалу комунального сектору стоматології, забезпечення достойної оплати праці медичних працівників, захисту їх прав та соціальної захищеності, створення належних умов праці, запровадження адекватної системи мотивації фахівців до надання якісної стоматологічної допомоги.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що впродовж 2010-2020 рр. в Україні продовжується процес реструктуризації мережі стоматологічних закладів, який характеризується суттєвим скороченням чисельності закладів комунальної/державної власності системи МОЗ України та стрімким зростанням чисельності приватних стоматологічних закладів і кабінетів. Даний процес обумовлює відтік лікарів-стоматологів з комунального до приватного сектора стоматологічної допомоги. Впродовж періоду спостереження чисельність лікарів-стоматологів, зайнятих у ЗОЗ системи МОЗ України, зменшилась на 40,9% (з 21 313 у 2010 р. до 12 601 фізичних осіб у 2020 р.). При цьому забезпеченість населення лікарями-стоматологами скоротилась на 34,9% (з 4,67 у 2010 р. до 3,04 на 10 000 населення у 2020 р.). Укомплектованість штатних посад лікарів-стоматологів у закладах системи МОЗ знизилась впродовж періоду спостереження з 93,3% до 86,9%. За цей же час кількість лікарів-стоматологів у приватних закладах, зросла у 1,4 рази (з 6 349 до 8 662 фізичних осіб), а укомплектованість штатних посад зайнятими стабільно складала 96%.

2. Лікарі-стоматологи, працевлаштовані у закладах системи МОЗ України, мають достатньо високу кваліфікацію: 73,3% з них атестовані (67,2% серед лікарів усіх спеціальностей), серед атестованих половина (49,7%) має вищу, а третина (32,9%) - першу кваліфікаційну категорію.

3. Лікарі-стоматологи у закладах системи МОЗ України продовжують забезпечувати основний обсяг стоматологічної допомоги населенню країни, обслуговуючи переважну більшість (63,1%) від усіх стоматологічних відвідувань і мають у 2,2-2,9 рази вище середньорічне навантаження, ніж їх колеги у приватному секторі стоматологічної допомоги.

4. Реформування управління кадровими ресурсами, стане "реформою", а не банальною руйнацією існуючої системи, лише за умови, якщо воно буде спрямованим на розробку ефективної кадрової політики у сфері охорони стоматологічного здоров'я, збереження кадрового потенціалу комунального сектору стоматології, приведення кадрових ресурсів у відповідність до потреб населення у стоматологічній допомозі, а зацікавленість у змінах демонструватимуть не "верхи", а "низи" управлінської піраміди.

Перспективи подальших досліджень полягають у використанні одержаних результатів для обґрунтування організаційних механізмів управління якістю стоматологічної допомоги.

Список посилань - References

[1] Donabedian, A. (1988). The quality of care: how can it be assessed? *JAMA,* 260(12), 1743-1748. doi: 10.1001/jama.260.12.1743

[2] Mazur, I. P., & Vakhnenko, O. P. (2020). Моніторинг основних показників стоматологічної допомоги в Україні за 2019 рік [Monitoring of the main indicators of dental care in Ukraine for 2019]. *Oral and General Health,* 1(1), 11-15. doi.org/10.22141/ogh.1.1.2020.214841

[3] Mazur, I. P., & Vakhnenko, O. P. (2020). Сторіччя Української стоматології: здобутки та сучасні виклики [The Century of Ukrainian Dentistry: Achievements and Current Challenges]. *Українські медичні вісті - Ukrainian Medical News,* 12(1), 70-76. doi: 10.32471/umv.2709-6432.84.133

[4] Pavlenko, O. V., Vakhnenko, O. M. (2013). Шляхи реформування системи надання стоматологічної допомоги населенню України. Дискусія [Ways to reform the system of dental care for the population of Ukraine. Discussion]. *Современная стоматология - Modern dentistry,* 4, 180-184.

[5] Righolt, A. J., Walji, M. F., Feine, J. S., Williams, D. M., Kalenderian, E., & Listl, S. (2020). An International Working Definition for Quality of Oral Healthcare. *JDR Clin Trans Res.,* 5(2), 102-106. doi: 10.1177/2380084419875442

[6] Savina, T. V. (2017). Кадрове забезпечення сфери охорони здоров'я в Україні: стан та перспективи розвитку [Staffing of health care in Ukraine: state and prospects of development]. *Інвестиції: практика та досвід - Investments: practice and experience,* 15, 95-97.

[7] Statistical reference book (2012). Стоматологічна допомога в Україні: статистичний довідник за 2010-2011 роки [Dental care in Ukraine: statistical reference book for 2010-2011]. Kyiv.

[8] Statistical reference book (2017). Стоматологічна допомога в Україні: статистичний довідник за 2015-2016 роки [Dental care in Ukraine: statistical reference book for 2015-2016]. Kyiv.

[9] Statistical reference book (2021). Стоматологічна допомога

в Україні: статистичний довідник за 2019-2020 роки [Dental care in Ukraine: statistical reference book for 2019-2020]. Kyiv.

[10] Vakhnenko, O. M. (2011) Аналіз ресурсного забезпечення стоматологічної служби в Україні [Analysis of the resource provision of the dental service in Ukraine]. *Современная стоматология - Modern dentistry*, 3, 172-176.

[11] Volkova, O. A., & Smirnova, E. V. (2018). Качество управления кадровым ресурсом медицинской организации - как элемент стратегии непрерывного улучшения качества медицинской помощи [The quality of human resource management of a medical organization - as an element of a strategy for continuous improvement of the quality of medical care]. *Проблемы стандартизации в здравоохранении - Problems of standardization in healthcare,* 3-4, 3-18. doi: 10.26347/1607-2502201803-04003-011

[12] Watt, R., Williams, D., & Sheiham, A. (2014). The role of the dental team in promoting health equity. *Br Dent J,* 216(1), 11-14. doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.1234

PERSONNEL RESOURCES AS A COMPONENT OF ENSURING THE QUALITY AND AVAILABILITY OF DENTAL CARE FOR THE POPULATION OF UKRAINE

Grohotov, V. A., Orlova, N. M.

Annotation. *Providing high-quality and affordable dental care to the population requires monitoring the medical staff of the dental service. Purpose: to analyze the state and problems of human resources of the dental service of the system of the Ministry of Health of Ukraine in 2010-2020. Using the medical-statistical method, the statistical data of the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine were analyzed. It is established that during 2010-2020 in Ukraine the process of restructuring the network of dental institutions continues. As a result, the number of communal/state institutions in the system of the Ministry of Health of Ukraine has decreased and the number of private institutions has increased rapidly. This process causes the outflow of dentists from the communal to the private sector of dentistry. During the observation period, the number of dentists in the institutions of the system of the Ministry of Health of Ukraine decreased by 40.9% (from 21,313 in 2010 to 12,601 individuals in 2020). The number of dentists per 10 000 population in the system of the Ministry of Health decreased by 34.9% (from 4.67 in 2010 to 3.04 in 2020). The staffing of full-time positions of dentists in the institutions of the Ministry of Health decreased over the observation period from 93.3% to 86.9%. Dentists of the system of the Ministry of Health of Ukraine are highly qualified to provide the population with quality dental care: 73.3% of them are certified (67.2% among doctors of all specialties), among the certified half (49.7%) have the highest, and a third (32.9%) - the first qualification category. Dentists in the institutions of the Ministry of Health of Ukraine continue to provide the bulk of dental care to the population of the country, serving the vast majority (63.1%) of all dental visits and have 2.2-2.9 times higher average annual workload than their counterparts in private sector of dental care. Solving the problem of providing the population of Ukraine with affordable and high-quality dental care requires the development of an effective personnel policy in the field of dental health, aimed at maintaining the human resources of the communal/state sector of dentistry.*

Keywords: *dentists, human resources, organization of dental care.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-22
УДК: 176:616-053.82:378.4:61(092)(477.44)

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ПРОБЛЕМИ СЕКСУАЛЬНОЇ ОСВІТИ СЕРЕД МОЛОДІ НА ПРИКЛАДІ СТУДЕНТІВ ВНМУ ІМ. М. І. ПИРОГОВА

Кучеренко О. М., Чайка Г. В., Дан Н. В., Масік О. І.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *okucerenko1987@gmail.com*

Статтю отримано 11 листопада 2021 р.; прийнято до друку 17 грудня 2021 р.

Анотація. *Сексуальність тісно пов'язана з особистістю людини, визначає її поведінку, впливає на самооцінку та психо-емоційний стан. В основі критеріїв сексуальної норми лежить концепція психічного здоров'я, що базується на тенденції до розвитку і самореалізації, здатності керувати своїми діями та вчинками у відповідності з особистісними цінностями, здатності адекватно сприймати самого себе і оточуючих, а також і до навчання на основі власного досвіду. Мета дослідження - вивчити стан сексуальної освіченості та основні проблеми, пов'язані з нею, серед студентів 4-го курсу ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Проведено анонімне анкетування 308 студентів-медиків IV курсу ВНМУ ім. М. І. Пирогова з допомогою анкети, яка була створена авторами та включала 20 запитань щодо різних аспектів сексуального життя респондентів. Аналіз отриманих результатів дослідження здійснювали на основі комп'ютерної програми Statistica 6.1 з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Встановлено, що серед студентів-медиків досить низька освіченість у плані сексуальної тематики, що підтверджується відсутністю просвітницької сексуальної діяльності освіти з даної тематики та рядом поставлених ними запитань. Вік сексуального дебюту в переважній більшості, незалежно від статі, - 18-20 років; але при цьому досить високий відсоток становлять незайманні дівчата (22,2%).*

Ключові слова: *сексуальна освіта, сексуальна освіченість, статеве життя, контрацепція.*

Вступ

Основною особливістю людського статевого життя є переживання, пов'язані із задоволенням статевої потреби, відокремлені від її первісної біологічної мети - продовження роду. Як результат елементарний статевий потяг перетворюється на любов та емоційну прив'язаність [12, 21].

Секс - це не лише спосіб продовження свого роду, але і засіб отримання задоволення, зняття психологічного напруження. Вчені всього світу стверджують, що сексуальна активність позитивно впливає як на розумову активність, так і на психо-емоційну діяльність [4, 5, 15].

Для повноцінного життя, а не існування, вкрай важлива статева сторона життя. Дані сучасної сексології не підтверджують теорію сублімації Фрейда, згідно з якою статевий потяг може бути задоволений несексуальним способом, наприклад, шляхом переключення на якийсь вид діяльності (праця, творчість). Таке перемикання сексуальної енергії без шкоди особистості можливе лише як тимчасова міра в органічних межах [4, 7, 11].

Особливості статевого життя людини є суто індивідуальними. Значний вплив мають генетичні, гормональні та особистісні якості. Люди з сильною статевою конституцією мають ранній початок статевого життя, виражену інтенсивність і функціонують до пізньої старості. Емоційна забарвленість статевих переживань і ступінь одержуваної від них насолоди залежать як від фізіологічної потенції, так і від типу особистості, ставлення до себе, здатності до емпатії, загальної емоційної чутливості, спілкування та інших якостей [16, 20, 22].

За допомогою мережі Інтернет достатньо ввести до пошукової системи такі ключові слова, як "секс", "порнографія" як безліч інформаційних матеріалів стануть у вільному доступі. Основним питанням залишається: якість наданої інформації, її правдивість, доцільність, медична та психологічна обгрунтованість. "Сексуальна освіта передбачає висвітлення наукової, дійсної та об'єктивної інформації не лише про анатомію статевих органів та репродуктивне здоров'я, а й про емоційні стосунки із сексуальним партнером/партнеркою, відповідальне планування стосунків та інші аспекти сексуальної поведінки людини" [4]. Сексуальна освіта визнана важливою та базовою у багатьох країнах і є обов'язковим предметом у школах, ВУЗах, а в деякий країнах Європи - навіть у дошкільних навчальних закладах освіти.

Порушення на різних етапах психосексуального розвитку відбиваються на формуванні особистості від поверхневих, легких порушень до грубих деформацій в подальшому. Необхідно враховувати характерологічні особливості пацієнта, його емоційний стан і властиву людині природну сором'язливість, особливо у жінок. Відомо, що адаптація людини визначається психологічними властивостями особистості, станом вегетативної нервової системи та реалізується через емоційну сферу. Тому зміни вегетативного статусу можуть розглядатися, як критерій виявлення справжньої причини хвороби.

У 2020 році найбільшу зацікавленість до теми сексу виявли жителі західних регіонів України, а найменшу - східних. Трійку лідерів найтемпераментніших жителів України складають мешканці Закарпатської, Терноп-

ільської та Івано-Франківської областей. Найнижчий же інтерес виявився у жителів Харківської області, окупованих територій України та міста Києва. Причому із Заходу на Схід показник падає вдвічі. Більшість вчених пов'язує дану тенденцією із духовністю українців, релігійними вподобаннями. Згідно матеріалів дослідження на західній Україні 81,4% населення вважають себе віруючими, а не віруючими - 0,6%, у центральній частині - 70,2% віруючих, 2,7% - невіруючих, на Півдні України - 51,9% та 3,3%, а на Сході - 52,7% та 14,7% тих, хто відкидає духовну частину життя людини [2, 10, 23, 25].

Дослідження теми сучасної сексуальної освіти в Україні є справжньою "скриньою Пандори". Освіченість - це, перш за все, рівень і ступінь, здобутих у процесі навчання знань, які недоступні українській молоді.

Освічені громадяни - це надбання держави. Чим більше в країні людей з вищою освітою, тим освіченіша ця країна, тим вищий рівень існування - багатша інтелектуальна, культурна та економічна сфери життя. "Сексуальна освіта" визнана важливою, базовою у багатьох країнах і є обов'язковим предметом у школах, ВУЗах, а у деякий країнах Європи навіть у дошкільних навчальних закладах освіти [8, 17, 18].

На жаль, в Україні заняття просвітницькою сексуальною діяльністю відсутнє як на рівні середніх навчальних закладів, так і Вузів. Те ж саме стосується середніх і вищих медичних закладів освіти [19, 24]. Тому ми не можемо говорити про "сексуальну" освіченість громадян. Немає достовірного та компетентного джерела інформації у вільному доступі для отримання "сексуальної" грамотності для населення.

Мета дослідження - дослідити сексуальну освіченість серед студентів 4-го року навчання ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Матеріали та методи

За статистикою, в Україні, основним джерелом отримання знань про секс для сучасної молоді є мережа Інтернет та уявлення референтного оточення, лише незначна частина отримує інформацію від батьків і родичів.

Саме тому, вперше, на базі ВНМУ ім. Пирогова у жовтні 2021 року стартувала дисципліна "Основи сексології та сексопатології", у якості вибіркової, на базі кафедри Акушерства і гінекології №1. У рамках якої розглянуті основні теми з сексології. На першому занятті студентам було запропоновано пройти анонімне анкетування. Проведено анкетування 308 студентів IV курсу ВНМУ ім. М. І. Пирогова з допомогою анкети, яка була створена авторами та включала 20 запитань щодо різних аспектів сексуального життя респондентів.

У рамках проведеного дослідження були враховані показники, які, на нашу думку, мають найбільше значення для розуміння ситуації обізнаності щодо сексу: вік вступу в статеве життя, задоволеність дебютом та статевим життям загалом, наявність проблем у сексуальній сфері, досвід орального та анального статевого контакту, кількість статевих партнерів та наявність постійного, важливість почуттів для вступу в інтимний зв'язок та використання засобів контрацепції. Всі вищевказані показники оцінювали комплексно.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica 6.1 (Stat Soft Inc., США) з використанням непараметричних методів [9].

Результати, наведені в даній статті, представляють не опубліковану до цього часу частину об'ємного дослідження кафедри.

Результати. Обговорення

Серед всіх респондентів частка юнаків склала 24% (74 осіб), а дівчат - 76% (234 осіб). 92% опитаних були у віці 20-25 років, 7,5% - до 20 років, старше 25 років - 0,5%.

Аналіз результатів опитування показав, що у 1,4% юнаків сексуальний дебют відбувся у віці до 15 років, у 37,8% - у 16-17-річному віці, у 50% - 18-20 років та у 4% - після 21 року, 6,8% - незаймані (рис. 1).

Натомість, у серед студенток сексуальний дебют у віці до 15 років відбувся у 2,6%, у 32% - у 16-17-річному віці, у 37,2% - у 18-20 років, у 6% - після 21 року, 22,2% - залишаються незайманими (рис. 2).

Серед сприяючих факторів початку статевого життя респондентами були відзначені: почуття любові - 50% студентів, спонукання партнера - 3,7% опитаних, бажання бути "як усі" - 3,7% респондентів, бажання "бути дорослим" - 3,7%

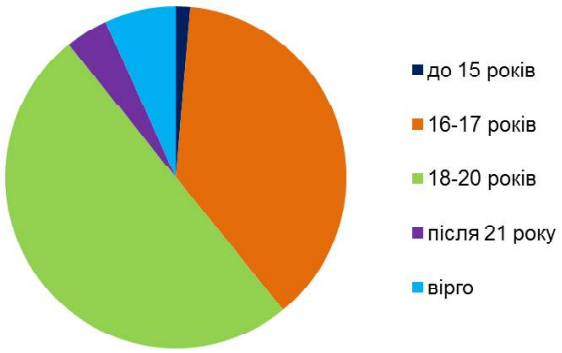


Рис. 1. Вік сексуального дебюту серед юнаків.

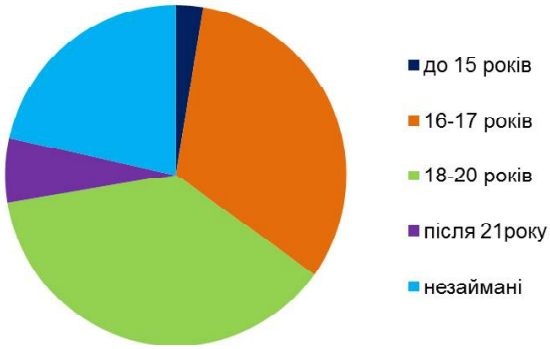


Рис. 2. Вік сексуального дебюту серед дівчат.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1



Рис. 3. Сприяючі чинники сексуального дебюту серед юнаків.

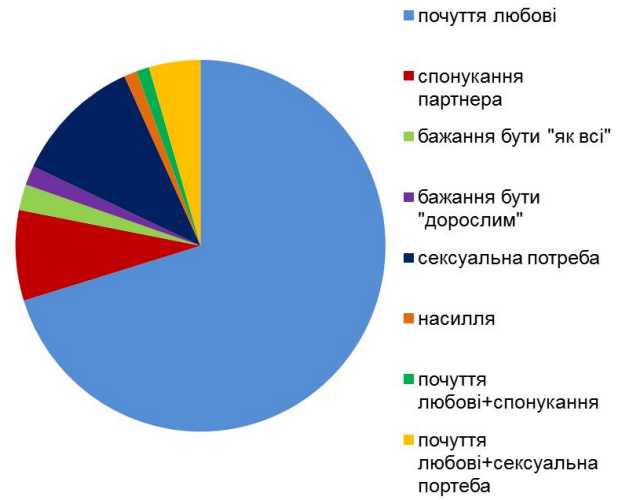


Рис. 4. Сприяючі чинники сексуального дебюту серед дівчат.

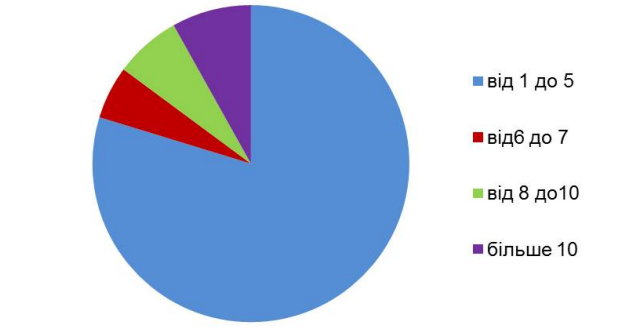


Рис. 5. Кількість статевих партнерів у юнаків.

юнаків, сексуальна потреба - 27,1% студенти, сексуальна потреба і спонукання - 3,7% студентів, почуття любові і сексуальна потреба - 8,1% юнаків (рис. 3).

Серед сприяючих факторів початку статевого життя у дівчат були відзначені наступні пункти: почуття любові - 68,7% студенток, спонукання/вмовляння партнера - 7,7% опитаних, бажання бути "як усі" - 2,2% респонденток, бажання "бути дорослим" - 1,6% дівчат, сексуальна потреба - 10,9% студенток, насильницький спосіб - 0,6% студенток, почуття любові і спонукання партнера - 1,2% та почуття любові і сексуальна потреба - 7,1% (рис. 4).

Задоволеність сексуальним дебютом відмітили 67% молодих людей, третина (33%) - залишилися незадоволені.

Близько 20% сексуально активної молоді відмітила наявність сексуальних проблем, які повязують з наступними чинниками:

- відсутність сексуального виховання у дитячому та підлітковому віці;
- занижена самооцінка;
- набутий негативний сексуальний досвід;
- перенесене сексуальне насилля в минулому;
- розбещення в дитячому та підлітковому віці;
- нерозуміння батьків у даному питанні.

Лише 6,6% зверталися за порадою до лікарів гінекологів та андрологів, 1,2% - до психолога. Близько 5% соромляться розмовляти на дані теми навіть з фахівцями.

Щодо кількості статевих партнерів у сексуально активних юнаків було встановлено: наявність 1-5 партнерів - у 79,7 % опитаних; 6-7 партнерів - у 5,4%; 8-10 партнерів - у 6,8%; більше 10 партнерів - у 8,1% (рис. 5).

Кількість статевих партнерів у сексуально активних дівчат наступна: наявність 1-5 партнерів - у 95 % опитаних; 6-7 партнерів - у 1,6%; 8-10 партнерів - у 1,1%; більше 10 партнерів - у 2,2% (рис. 6).

Загалом 28,5% не мають постійного статевого партнера: 36,5% юнаків і 20% сексуально активних дівчат.

Питання контрацепції, завжди стояло гостро серед молоді. Не маючи відповідних знань молодим людям важко маневрувати та жити статевим життям.

Більшість сексуально активної молоді (84%) використовують бар'єрні засоби контрацепції. Розподіл за популярністю засобів серед юнаків і дівчат представлені наочно на рисунках 7 і 8.

75% юнаків використовують бар'єрні засоби контрацепції (презерватив), 2,7% сподіваються на використання партнеркою комбінованих оральних контрацептивів, 8,1% студентів не використовують взагалі засоби контрацепції, 5,8% респондентів вважають перерваний статевий акт засобом контрацепції, використання бар'єрних засобів в поєднанні і з переваним статевим актом користуються популярністю у 4,2% опитаних, використання бар'єрних засобів разом з комбінованими оральними контрацептивами і з переваним статевим актом використовують 4,2% юнаків (рис. 7).

Сексуально активні дівчата надають перевагу використанню таким засобам контрацепції: 65,1% використовують бар'єрні засоби контрацепції (презерватив), 6% вживають комбіновані оральні контрацептиви, 0,5% не використовують зжодних засобів, 2,7% респонденток вважають перерваний статевий акт засобом контрацепції; використання бар'єрних засобів у поєднанні і з перерваним статевим актом користуються популярні-

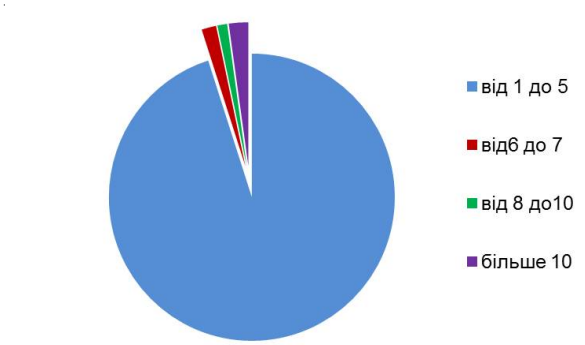


Рис. 6. Кількість статевих партнерів у дівчат.

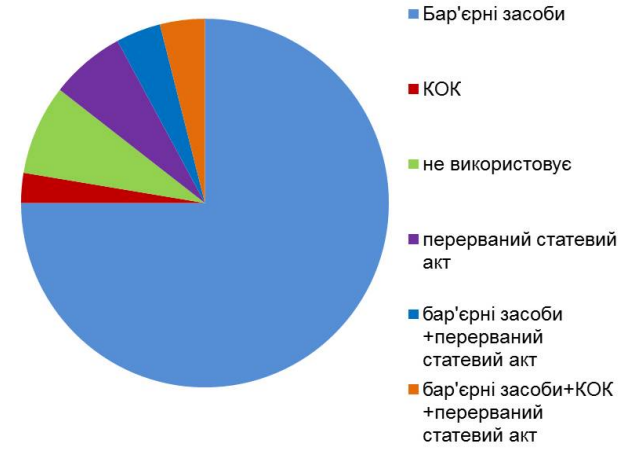


Рис. 7. Популярні засоби контрацепції серед юнаків.

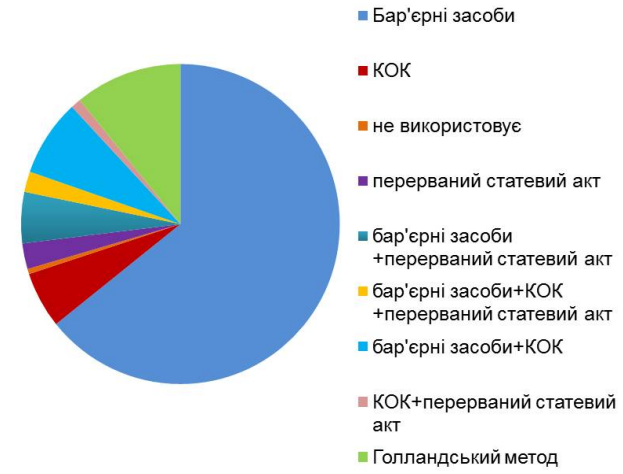


Рис. 8. Популярні засоби контрацепції серед дівчат.

стю у 5,5% опитаних; використання бар'єрних засобів разом з комбінованими оральними контрацептивами і з перерваним статевим актом використовують 2,2% дівчат; бар'єрні засоби в поєднанні із комбінованими оральними контрацептивами популярні серед 7,2% респоденток, перерваний статевий акт у поєднанні із комбінованими оральними контрацептивами використовують 1,1%, (рис. 8).

Як відомо, найкращим методом, найбільш надійним методом запобігання небажаних вагітностей та інфекцій, що передаються статевим шляхом є подвійний "голландський метод". Це метод поєднання комбінованих оральних контрацептивів (КОК) та бар'єрних засобів захисту (презерватив). Даний варіант відомий лише серед 9,7% опитаних сексуально активних дівчат (рис. 8).

В Україні захист репродуктивних прав регламентований Цивільним кодексом України (ухвалений Верховною Радою України 16 січня 2003 р.), яким закріплено право на життя (ст. 281), право на охорону здоров'я (ст. 281), право на інформацію про стан свого здоров'я (ст. 285) та на таємницю про стан здоров'я (ст. 286); Сімейний кодекс України (ухвалений Верховною Радою України 10 січня 2002 р.), яким, зокрема, визначається шлюбний вік (ст. 22) та закріплюються права й обов'язки подружжя (гл. 9). Загалом законодавство України зорієнтоване на визнання за жінкою права вільно приймати рішення щодо кількості дітей та проміжку часу між їх народженням, яке врегульоване Сімейним кодексом України та Основами законодавства України про охорону здоров'я [1, 14, 25].

На жаль, з опитувальника видно, що перерваний статевий акт і відсутність будь-якого захисту загалом досі поширена серед молоді (рис. 7, рис. 8).

Такі види контрацепції, як внутрішньоматкові системи (ВМС) та сперміциди не користуються популярністю серед опитаної молоді взагалі.

До засобів екстреної контрацепції вдавалися 25% сексуально активних дівчат. При чому, багато із них не знають про негативний вплив на організм, і користуються даним методом кілька разів на рік.

Досвід орального сексуального контакту присутній у 78,8%, досвід анального - у 33% сексуально активної молоді. Щодо незайманих дівчат: 18% відмітили досвід орального сексуального контакту і 8% - анального.

Отримані нами результати свідчать, що 83,1% молодих людей сексуально активні. Так, американський науковець Дуглас Кірбі досліджував вплив сексуальної освіти на молодь у 97 країнах світу. Було встановлено, що сексосвіта не прискорює початок статевого життя. Натомість, якісна, правдива інформація в даній галузі сприяє збільшенню використання методів контрацепції, зменшенню кількості незахищених статевих актів та небажаних підліткових вагітностей. Обізнані на цій тематиці підлітки та молоді люди частіше використовують контрацепцію і мають менше сексуальних партнерів [3, 6, 13].

Встановлено Топ-10 найпоширеніших запитань, що викликали найбільшу зацікавленість серед студентів:

- контрацепція, особливості її використання та використання любрикантів;
- наявність безкоштовних засобів захисту та можливості їх отримання;
- визначення приналежності до статті;
- поняття "гендеру";
- досягнення оргастичної розрядки: умови, біомеханізм;

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

• наявність доступного/безкоштовного консультування в даній сфері серед психологів;

• визначення сексуальної сумісності;

• налагодження сексуальних стосунків у парі;

• трансгендерний перехід, зміна статті: умови, особливості, документи, які регламентують дане питання;

• як правильно почати сексуальне життя (питання поширене серед сексуально неактивної молоді).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що 83,1% молодих людей - сексуально активні.

2. Виявлено, що переважний вік вступу в сексуальне життя як серед юнаків (50%), так і серед дівчат (37,2%) - 18-20 років. Респонденти пояснюють це відсутністю сексуального виховання у дитячому та підлітковому віці.

3. Визначено, що основний сприяючий чинник сексуального дебюту обумовлений почуттям любові (50% - юнаки, 68,7% - дівчата).

4. Встановлено, що 95% опитаних дівчат мали негативний сексуальний досвід, що в подальшому сприяло більш ретельному відбору сексуального партнера та, відповідно, кількість статевих партнерів у них була менше 5. Юнаки більш сексуально активні, що пояснюється сексуальною потребою.

5. Встановили низьку освіченість щодо контрацепції. Про "голландський метод" відомо лише 9,7% сексуально активних дівчат і зовсім невідомо юнакам.

6. Визначили Топ-10 найпоширеніших запитань, цим самим конкретизували прогалини у знаннях студентів.

У перспективі планується провести анкетування серед іноземних студентів-медиків з метою порівняння отриманих даних. Маємо намір встановити зв'язки між наявністю сексуального життя із рейтингом у навчальному процесі, а також провести опитування щодо знання своєї сексуальної конституції.

Список посилань - References

[1] Bush, M., & Romashhenko, O. V. (2010). *Вопросы, которые стоит задавать. Все, что интересует девушек и юношей [Questions to ask. Everything that interests girls and boys].* Москва - Moscow.

[2] Gorpinchenko, I. I., Romashhenko, O. V., Mel'nikov, S. N., & Bilogolovskaja, V. V. (2009). *Женская сексология в повседневной практике врача акушера-гинеколога. Методическое пособие. [Women's sexology in the daily practice of an obstetrician-gynecologist. Toolkit].* Минск. ДокторДизайн - Minsk. DoctorDesign.

[3] Grafenberg, E. (1950). The role of the urethra in female orgasm. *International Journal of Sexology,* 3, 145 148.

[4] Hartmann, U. (2009). Sigmund Freud and his imact on our understanding of male sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine,* 6(8), 2332 2339. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01332.x

[5] Hines, T. M. (2001). The G-spot: a modern gynecologic myth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 185(2), 359 362. doi: 10.1067/mob.2001.115995

[6] Kelli, G. (2000). *Основы современной сексологи [Fundamentals of modern sexology].* Санкт-Петербург: Изд-во "Питер" - St. Petersburg: "Piter" Publishing House.

[7] Kinsey, A. C., Pomeroy, W. B., Martin, C. E., &Gebhard, P. H. (1998). *Sexual Behavior in the Human Female*. Indiana University Press.

[8] Kocharjan, G. S. (2007). *Современная сексология. [Modern sexology].* Киев: Ника-центр - Kiev: Nika-Center.

[9] Labockij, V.V. (2006). *Управление знаниями (технологии, методы, средства представления, извлечения и измерения знаний).* Учеб. пособие [*Knowledge management (technologies, methods, means of representation, extraction and measurement of knowledge).* Textbook allowance]. Минск: "Современная школа" - Minsk: "Modern school".

[10] Libih, S. S., Petrov, V. P., & Ekimov, I. V. (2001). *Руководство по сексологии. Руководство для врачей. [Guide to sexology. Guide for doctors].* Санкт-Петербург: Изд-во "Питер" - St. Petersburg: "Piter" Publishing House.

[11] Libiha, S. S. (2001). *Руководство по сексологии [Sexology guide].* Санкт-Петербург: Изд-во "Питер" - St. Petersburg: "Piter" Publishing House.

[12] Masters,W. H., & Johnson, V. E. (1962). The sexual response cycle of the human female. III. The clitoris: anatomic and clinical consideration. *West Journal of Surgery, Obstetrics and Gynecology,* 70, 248 57.

[13] Miasoid, P. A. (2004). *Загальна психологія. Навчальний посібник. [General psychology. Textbook].* Київ: "Вища школа" - Kiev: "Higher school".

[14] Ministry of Health of Ukraine. (2014). Наказ МОЗ України від 21.01.2014 р. № 59 "Планування сім'ї". Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги [Order of the Ukrainian Ministry of Health, January 21, 2014 № 59"Family planning". Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care].

[15] Nemov, R. S. (2003). *Общие основы психологии. Психология в трех книгах.* (4-е изд.). Книга 1. Рекомендовано Министерством образования Российской Федерации в качестве учебника для студентов высших педагогических учебных заведений [*General foundations of psychology. Psychology in three books.* (4th ed.). Book 1. Recommended by the Ministry of Education of the Russian Federation as a textbook for students of higher pedagogical educational institutions]. Москва: Гуманитарный - Moscow: Humanitarian.

[16] Reisman, Y., Porst, H., Lowenstein, L., Tripodi, F., & Kirana, P. S. (2015). *The ESSM manual of sexual medicine.* Amsterdam: Medix.

[17] Romashhenko, O. V. (2013). *Простые радости элегантного возраста: вопросы, которые стоит задавать [The simple joys of an elegant age: questions to ask].* Киев: "Люди в белом" - Kiev: "People in White".

[18] Rosario, V. A. (2002). Science and Sexual identity: An essay review. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences,* 57, 79 85. doi: 10.1093/jhmas/57.1.79

[19] Rubio-Casillas, A., & Rodriguez-Quintero, C. M. (2009). The female prostate: the end of the controversy. *International Society for Sexual Medicine. Newsbulletin,* 30, 7.

[20] Schultheiss, D., Musitelli, S., Stief, C. G., & Jonas, U. (2005). *Classical writings on erectile dysfunction.* Berlin: ABW Wissenschafts-verlay.

[21] Schultheiss, D., & Glina, S. (2010). Highlights from the History of Sexual Medicine. *Journal of Sexual Medicine,* 7(6), 2013 2043. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01866.x

[22] Sigusch, V. (2008). *Geschichte der Sexualwissenschaft.*

Frankfurt: Campus Verlag.
[23] Sigusch, V. (2008). The birth of sexual medicine: Paolo Mantegazza as pioneer of sexual medicine in the 19th century. *Journal of Sexual Medicine,* 5, 217 222.
[24] Stifter, K. F., & Stackl, W. (2002). *Ultrasballuntersucbungzur Topographie des G-punktes*. Film excerpt from C.O.M.E. Vienna.
[25] Vornik, B. M., Romashhenko, O. V., & Kogan, M. I. (2016). *Женская сексология и сексопатология. Руководство для врачей [Female sexology and sexopathology. A guide for doctors].* Киев: ИЦ "Семья" - Kiev: IC "Family".

ACTUAL PROBLEMS OF SEXUAL KNOWLEDGE AMONG STUDENTS OF NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA

Kucherenko O., Chaika H., Dan N., Masik O.

Annotation. *Sexuality is closely related to a person's personality, determines his behavior, affects self-esteem and psycho-emotional state. The criteria of sexual norm are based on the concept of mental health, based on the tendency to development and self-realization, the ability to manage their actions and deeds in accordance with personal values, the ability to adequately perceive themselves and others, as well as learning based on personal experience. The aim of the research is to study the sexual education and the main problems associated with it among 4th year students of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (NPMMU, V). We conducted an anonymous survey of 308 medical students of the fourth year of NPMMU, V with the help of a questionnaire created by the authors and included 20 questions about various aspects of the respondents' sexual life. The analysis of the obtained results of the study was carried out on the basis of the computer program Statistica 6.1 using nonparametric methods for assessing the results obtained. It was found that among medical students there is a rather low level of education in terms of sexual topics, the age of sexual debut in the overwhelming number is 18-20 years; but the percentage of virgins is also quite high (22.2%).*

Keywords: *sexuality education, sexual education, sex life, contraception.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-23
УДК: 614.88

АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ РЕСУСТИТАЦІЇ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ ПРИ НЕВІДКЛАДНИХ СТАНАХ

Чорна В. В., Матвійчук М. В., Подолян В. М., Гуменюк Н. І., Хлєстова І. В.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *valentina.chorna65@gmail.com*

Статтю отримано 26 листопада 2021 р.; прийнято до друку 05 січня 2022 р.

Анотація. *Мета роботи - проведення порівняльної оцінки переваг та недоліків внутрішньовенної (ВВ) та внутрішньокісткової (ВК) ресуститації, які використовують бригади екстреної та невідкладної допомоги у Вінницькій області. У роботі використали статистичні дані Вінницького обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф за період 2019-2021рр., здійснили контент аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, було застосовано бібліосемантичний, аналітичний та статистичний методи досліджень використання ВК та ВВ методів в екстрених випадках. За даними Вінницького обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф за три роки 2019-2021 рр. ми спостерігаємо низький відсоток використання ВК доступу 0,2-0,1% відповідно. При нещасному випадку в стані хворого "без змін" було проведено 786 введень як ВВ, так і ВК. За 2019 р. із загальної кількості провели неінфузійну терапію 71,0% особам чоловічої статі та 11,1% жіночої статі, а 11,2% ВК лише пацієнтам чоловічої статі. Порівняно з 2020 р. лише 0,3% ВК (2 особи жіночої статі) та за 2021 р. взагалі не було проведено ВК ресуститації. У стані "погіршення" під час нещасного випадку (ДТП та ін.) за 2019 р. 87,5% чоловікам та 12,5% жінкам вводили ВВ лікарські препарати; за 2020 р. 50% як для осіб чоловічої статі, так і для 50% осіб жіночої статі вводили інфузію ВВ; за 2021 р. 87,5% чоловікам та 12,5% жінкам проводили ВВ ресуститацію, ВК жодного разу не проводили за умови, що стан пацієнтів погіршувався. І "смерть у присутності" настала під час проведення реанімаційних заходів за 2019 р. 88,8% (з них 77,7% - чоловікам та 11,1% - жінкам) шляхом ВВ доступу та 11,2% ВК (чоловічої статі); за 2020 р. 88,9% ВВ (з них 72,2% - чоловікам та 16,7% - жінкам) та 11,1% ВК (з них 1 - чоловічої статі та 1 - жіночої стаммі); за 2021 р. 65,0% ВВ доступу було проведено чоловікам і 25,0% жінкам при цьому ВК доступу жодному хворому не проведено. При раптовому захворюванні відсоток ВК ресуститації у стані "погіршення" становив: за період 2019-2021 рр. жодного ВК доступу не було проведено. У стані "смерть у присутності" за 2019 р. ВК введення інфузії склало 3,4%; 2020 р. - 3,8%; 2021 р. - 1,9%. Таким чином, ВК метод має низку незаперечних переваг у порівнянні з ВВ, але в Україні мало використовується в практиці виїзних бригад екстреної медичної допомоги за наявності шприц-пістолета (бонінектора - BLG), як з огляду на вікові характеристики: для дорослих (синього кольору), так і для дітей (червоного кольору) та прописаних у базових алгоритмах клінічних/сучасних протоколах лікування зупинки кровообігу через недостатність практичних і теоретичних навичок медичного персоналу бригад екстреної допомоги. Проведений аналіз використання ВК методів в екстреній невідкладній медичній допомозі дав поштовх до проведення для майбутніх лікарів теоретичних і практичних занять для оволодіння навичками та зниження догоспітальної та ранньої госпітальної летальності пацієнтів із РЗК.*

Ключові слова: *внутрішньокістковий доступ, внутрішньовенний доступ, невідкладні стани, догоспітальна медична допомога.*

Вступ

Вперше внутрішньокісткове (ВК) введення проведено професором Г.Ф. Гойєр (1868 р.) шляхом наповнення фарбою внутрішньокісткових вен трупа для підтвердження своєї гіпотези щодо розповсюдження фарби в венозне русло кісток та в кров'яне русло. Пізніше C. K. Drinker & C. A. Doan (1922 р.) було проведено експеримент на тваринах (ссавцях) та зроблено висновки, що внутрішньокістковий просвіт є невід'ємною частиною судинної системи, через яку швидко абсорбується у кровоносне русло введена рідина. М. С. Лисициним (1928 р.) проведено введення фарби у грудину 140 трупів і виявлено цю фарбу у загальному кровотоці, внутрішніх венах грудної залози. Цей приклад повторив A. Josefson (1934 р.), але ввівши камполон хворому з перніціозною анемією. L. M.Tocantins & J. F. O'Neill (1940 р.) підтвердили дані, що ВК доступ за допомогою червоної фарби з'явився у судинному просторі трубчастих кісток і грудини, а також через 10 секунд після введення була у порожнині серця [4, 13]. Доктором E. V. Papper (1942 р.) у своїх дослідженнях доказано, що часові параметри введення рідини як ВВ, так і ВК ресуститації практично не відрізнились [6, 11].

Найбільшого використання досягло в роки другої світової війни (1939-1945 рр.) для великої кількості хворих військових на полі бою з геморагічним шоком. Понад 4 000 солдатам було застосовано ВК введення інфузії, яка врятувала життя військовим. Взагалі в історії ВК введення значно побільшало. Таке використання спостерігаємо при військових діях, епідеміях як під час епідемії холери в Індії науковцем J. Orlowski (1980 р.), також було використано для дітей, які були вкрай зневоднені, що дало початок у використані ВК ресуститації на догоспітальному та ранньому госпітальному етапі при епідеміях, війнах та в мирний час [1, 16].

За даними науковців США щороку налічується біля 20 мільйонів пацієнтів у критичному/термінальному стані, які потребують ВК доступу через неможливе ВВ ведення для пацієнтів у критичному/термінальному стані (РЗК, клінічна смерть, кровотечі важкого ступеня та інше) [6].

Мета роботи - проведення порівняльної оцінки переваг і недоліків ВВ і ВК ресуситації, які використовують бригади екстреної та невідкладної допомоги у Вінницькій області.

Матеріали та методи

Матеріалами дослідження стали статистичні дані Вінницького обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф за період 2019-2021 рр. У роботі використовувалися контент-аналіз вітчизняних і зарубіжних наукових джерел, бібліосемантичний, аналітичний і статистичний методи досліджень щодо використання ВК і ВВ методів в екстрених випадках.

Результати. Обговорення

Забезпечення внутрішньовенного (ВВ) доступу на догоспітальному етапі може бути утрудненим або неможливим під час евакуації пацієнта у критичному/термінальному стані: пацієнт у тяжкому шоковому стані, гіповолемії, судомному/епілептичному стані, важкі опіки, при раптовій зупинці кровообігу (РЗК), серцево-легеневій реанімації, в стані клінічної смерті, пацієнти з гострою хірургічною (політравмою, геморагічному шоці з будь-яким компонентом), терапевтичною патологією та у дітей при невдалих декількох спробах ВВ введення [8, 9, 17].

За даними клопітких досліджень багатьох науковців система внутрішньокісткового кровообігу є частиною загальної судинної системи, яка реагує як при патологічних змінах, так і активно реагує на будь-які зміни, що відбуваються в організмі в нормі. У трубчастих кістках (епіфізи) є три джерела кровопостачання: живильної артерії кістки, періостальної артеріальної мережі, метаепіфізарних артеріальних судин і венозні судини, які повторюють біг артеріальної системи та складаються з венозних сплетінь окістя, компактної речовини, губчастої тканини. Загальний стовбур, що утворює злиття всіх складових, а також потужну діафізарну живильну кістку вен, що виходить назовні в середину діафізу, через яку здійснюється загальний відтік крові з діафізу та з епіфізу та працює як єдиний механізм. Перед багатьма науковцями був інтерес до проблеми іннервації кісткової тканини з кістковим мозком і зв'язок з центральною нервовою системою. Нашим земляком О.А. Отеліним, який працював у Вінницькому медичному інституті, нині Вінницький національний медичний університет, проведена систематизація даних про іннервацію всіх кісток скелета. В монографії "Иннервация скелета человека" описано, що кістки та кістковий мозок є потужним рецепторним полем, який при подразненні може проявити рефлекторне зрушення в організмі. Дослідження О.А. Отеліна дали поштовх науковцеві Н.І. Атясову щодо застосування ВК введення речовин для пацієнтів, які знаходяться в шоковому, термінальному станах "Внутрикостные вливания лекарственных и других жидкостей по экстренным показаниям на догоспитальном этапе" [2, 12].

Підставою для застосування ВК ресуситації лікарських препаратів для стимуляції дихального та судинного центрів шляхом збудження внутрішньокісткових рецепторів струменем рідини, що вливається під тиском при шоці та термінальних станах є те, що кістка та кістковий мозок є потужним рецепторним полем, подразнення якого може викликати помітні рефлекторні зрушення в організмі. При цьому відбуваються швидке заповнення об'єму циркулюючої крові, підвищення системного артеріального тиску, збудження серцевого м'яза та відновлення дихання за рахунок рефлекторного компонента [3].

За кордоном ВК ресуситації використовують багато років у надзвичайних ситуаціях, при масових випадках (ДТП, військові дії), у педіатричній практиці, а також використовували при пандемії COVID-19, коли необхідно надати великій кількості пацієнтам швидку, своєчасну, ефективну, адекватну, невідкладну допомогу [5]. Швидкість проведення ВК доступу і початок введення необхідної речовини дорівнює як і при периферичному ВВ доступі 21-го калібру використовуваній конюлі, але при абсолютній і відносній гіповолемії (масивної кровотечі, бактеріємії, токсемії та інше) складно провести ВВ доступ та, працюючи в складних умовах на місці події, у темний/некомфортний час доби/року, у обмеженому часі і просторі, тому ВК введення є надійним альтернативним методом для виживання в цих умовах потерпілих.

При проведенні проколу окістя та компактної речовини кісток (проксимальний відділ плечової, дистальний відділ стегнової і великогомілкової, проксимальний відділ великогомілкової кісток) може виникати гострий біль, який пов'язаний з тактильним роздратуванням тілець Фатера-Пачіні, але подальше введення голки практично безболісне. ВК метод проведення безболісно при підвищеному ВК тиску для введення інфузії критичним/термінальним пацієнтам вивчалося останні десятиліття науковцем Г.Л. Янковським (1982 р.). Ним було запропоновано перед початком ВК ресуситації введення для знеболення 5-15 мл 2% розчину новокаїну з обов'язковим круговим вдавленням кінцівки гумовим бинтом вище та нижче голки, введеної в кістку. При невідкладному стані пацієнта, коли необхідно ввести велику кількість розчину, внутрішньом'язову місцеву анестезію можна повторити, не виймаючи голки, та продовжити ресуситацію. В місці локального введення голки (ВК) морфологічні зміни кісткової тканини та кісткового мозку спостерігаються в першу добу після ін'єкції в точці впровадження голки та введення розчину. Вони морфологічно проявляються в зоні пошкоджених кісткових трабекул, балок, строми та дифузному просочуванні

кров'ю тканини кісткового мозку, але впродовж 30-60 днів утворюються ділянки фіброзу. Зона ушкодження буде залежати від хімічних речовин, які вводили ВК. Такі дослідження переконують у безпеці ВК методу вливання фармакологічних засобів (крові, кровозамінників) у критичному/термінальному стані пацієнта і під час клінічної смерті [2, 3]. На сьогодні науковцями доведено, що знеболення не потрібне у зв'язку з тим, що хворі є важкі і за 10 бальною шкалою відчувають біль біля 2-3 балів, а це вважається незначним і не потрібною маніпуляцією, коли велику роль грає час на користь життя або смерті хворого.

Історія технічного забезпечення ВК доступу також пройшла довгий шлях від автоматизованого пристрою Bone Injection Gun (B.I.G.), який розробив ізраїльський вчений Marc Waisman (2000 р.), який на сьогодні зареєстрований в Україні і є на станціях швидкої допомоги. Вченим Л. Міллером (2000 р.), лікарем з 30-річним стажем швидкої допомоги у співпраці з Науковим Центром Здоров'я Техаського університету, Сан-Антоніо (The University of Texas Health Science Center at San Antonio) був розроблений для широкого використання в галузі екстреної медичної допомоги - EZ-IO(®), EZ-IG (напівавтоматичний акумуляторно-дрилевий пристрій - голковий драйвер "голковерт", який набагато простіший у використанні і у педіатричній практиці, військово-оперативних умовах, у вертолітній службі швидкої медичної допомоги, під час пандемії COVID-19, РЗК та інше [2, 5, 7, 13, 16, 17].

Пріоритети ВК введення щодо ВВ ресуситації наступні:

- ВВ доступ також вимагає практичних навичок від медичного персоналу, необхідне оснащення, відповідальність за проведення бездоганного ВВ введення без ускладнень, але при цьому є високий ризик ускладнень і не досягнення цілей. При ВВ введені ускладнення складають - від 4,8% до 23% (утворення гематом, "здуття", некроз тканин, повітряна емболія, появи флебіту, тромбофлебіту, пірогенні реакції та інше), а при ВК введені - від 0,6% до 1% (1 випадок на 200 хворих). Ускладнення при ВК доступі можуть бути як травматичні, так і емболічні.
- ВВ доступ потребує час проведення цього методу біля декількох хвилин, а при ВК до 1 хвилини, швидкість ВК інфузії 30-50 мл/хв., а під тиском можна досягти до 100 мл/хв. у дорослих і 200 мл/хв. у дітей і це пріоритет при масових випадках хворих, катастрофах, терактах, пандеміях і епідеміях, де часу немає на ВВ доступ.
- У багатьох країнах світу: США та Європейських країнах передбачено в протоколах екстреної медичної допомоги при умовах, якщо до 90 секунд не вдалося провести ВВ доступ, то проводять негайно ВК доступ як альтернативний метод.
- Час терапевтичного ефекту досягається як при ВВ, так і при ВК доступу однаково.
- Великий об'єм ВВ ресуситації обмежений у порівняні з ВК і залежить від розміру катетера ВВ.
- Анатомо-фізіологічні особливості судинної системи кісткової структури при будь-яких термінальних станах хворого забезпечують постійний кровоток через ВК простір і ніколи не спадаються.
- Вид розчинів і фізико-хімічний склад (колоїди, кристалоїди, плазма крові та інше) при ВК ресуситації не мають значення, а при ВВ будуть залежати від розміру канюлі (калібр).
- ВК доступ також надасть швидший набір крові на цілий ряд лабораторних і мікробіологічних досліджень, ніж ВВ.
- При ВК доступі відсоток успіху складає від 45% до 97% та середній час введення від 10 до 62 секунд - це залежить від виду пристрою, тому за кордоном використовують надшвидкий EZ-IG (час введення досягає менше 10 секунд і відсоток успіху дорівнює 97%).
- Багато часу на оволодіння навичками ВК доступу не потрібно, це досягається за декілька занять [6, 10, 14, 15].

При ВК ресуситації існують протипокази як абсолютні, так і відносні. До абсолютних протипоказів відносяться: пошкодження судин або цілісності кістки, але це питання спірне, бо є велика кількість альтернативних місць ВК введення; до відносних: на місці введення є патологічні процеси, як наприклад флегмона, опіки, остеомієліт, ендопротезування, захворювання кісток, вроджені вади серця (тетрада Фалло, атрезія легеневої артерії) з внутрішньосерцевим шунтом крові справа наліво.

За даними Вінницького обласного центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф за три роки 2019-2021 рр. ми спостерігаємо низький відсоток використання ВК доступу: 0,2%-0,1% відповідно. При нещасному випадку в стані хворого "без змін" було всього проведено 786 введень як ВВ, так і ВК. За 2019 р. із загальної кількості провели неінфузійну терапію 71,0% особам чоловічої статі та 11,1% жіночої статі, а 11,2% ВК лише пацієнтам чоловічої статі. У порівнянні з 2020 р. лише 0,3% ВК (2 особи жіночої статі) і за 2021 р. взагалі не було проведено ВК ресуситації.

У стані "погіршення" під час нещасного випадку (ДТП та інше) за 2019 р. 87,5% чоловікам і 12,5% жінкам вводили ВВ лікарські препарати; за 2020 р. 50% як особам чоловічої статі, так 50% особам жіночої статі вводили інфузію ВВ; за 2021 р. 87,5% чоловікам і 12,5% жінкам проводили ВВ ресуситацію, ВК жодного разу не проводили при умові, що стан пацієнтів погіршувався. І "смерть в присутності" наступила під час проведення реанімаційних заходів за 2019 р. 88,8% (із них 77,7% чоловікам і 11,1% жінкам) шляхом ВВ доступу і 11,2 ВК (чоловічої статі); за 2020 р. 88,9% ВВ (із них 72,2% чоловікам і 16,7 % жінкам) і 11,1% ВК (із них 1 - чоловічої статі і 1 жіночої статті); за 2021 р. 65,0% ВВ доступу було проведено чоловікам і 25,0% жінкам, при цьому ВК доступу жодному хворому не проведено.

При раптовому захворюванні відсоток ВК ресусти-

тації в стані "погіршення" дорівнював наступним чином: за період 2019-2021 рр. жодного ВК доступу не було проведено. В стані "смерть в присутності" за 2019 р. ВК введення інфузії становило 3,4%; 2020 р. - 3,8%; 2021 р. - 1,9%.

На сьогодні у всьому світі альтернативний, найшвидший, ефективний метод є ВК, який є найбезпечнішим.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. ВК метод має низку незаперечних переваг у порівнянні з ВВ, але в Україні мало використовується у практиці виїзних бригад екстреної медичної допомоги при наявності шприц-пістолета (бонін'єктора - B.L.G), враховуючи вікові характеристики: як для дорослих (синього кольору), так і для дітей (червоного кольору) та прописаних в базових алгоритмах клінічних/сучасних протоколів лікування зупинці кровообігу через недостатність практичних та теоретичних навичок медичного персоналу бригад екстреної допомоги.

2. Проведений аналіз використання ВК методів в екстреній невідкладній медичній допомозі надав поштовх до проведення для майбутніх лікарів теоретичних і практичних занять для оволодіння навичок і зниження догоспітальної та ранньої госпітальної летальності пацієнтів з РЗК.

На практичних заняттях студентам ВНМУ ім. М.І. Пирогова будуть проводитись як теоретична, так і практична частина щодо правильності, ефективності, швидкості виконання ВК методу в екстрених/термінальних станах пацієнтів і дотриманню основних положень виконання базових алгоритмів клінічних протоколів.

Список посилань - References

[1] Aniset L., Meinhardt J., & Genzwurker H. (2007). Role of intraosseous access in emergency. *Anasthesiol Internsivmed notfallmed Schmerzther,* 42(7), 494-499. https://doi.org/10.1055/s-2007-985499

[2] Atyasov, N. I., Sharov, V. G., & Boyarinov, G. A. (1998). (1998). *Внутрикостные вливания лекарственных и других жидкостей по экстренным показаниям на догоспитальном этапе [Intraosseous infusions of medicinal and other liquids according to emergency indications at the prehospital stage].* Саранск - Saransk.

[3] Belopukhov, V. M., Asadullin, Sh. G., Shigapov, B. G., & Volgina, A. V. (2014). Применение метода внутрикостной инфузии в медицине чрезвычайных ситуаций [Application of the method of intraosseous infusion in emergency medicine]. *Весник современной клинической медицины - Bulletin of modern clinical medicine,* 7(5), 59-62.

[4] Burgert, J. M. (2016). A primer on intraosseous access: History, clinical considerations, and current devices. *Am journal Disaster Med.,* 11(3), 167-173. https://doi.org/10.5055/ajdm.2016.0236

[5] Drozd, A., Smereka, J., Pruc, M., & Szarpak, L. (2021). Comparison of intravascular access methods applied by nurses wearing personal protective equipment in simulated COVID-19 resuscitation: a randomized crossover simulation trial. *Am journal Emerg Med.,* 49, 189-194. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.080

[6] Fedosyuk, R. M. (2013). Внутрішньокісткова інфузія: показання, протипоказання, методи, пристрої [Intraosseous infusion: indications, contraindications, methods, devices]. *Вісник проблем біології і медицини - Bulletin of problems of biology and medicine,* 1/1(98), 16-22.

[7] Helm, M., Haunstein, B., Schlechtriemen, T., & Gabler, M. (2015). EZ-IO(®) intraosseous device implementation in German helicopter emergency medical service. *Resuscitation,* 88, 43-47. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.015

[8] Hsieh, Yu-Li, Wu, Meng-Che, Wolfshohl, J., & Chen, Wen-Jone. (2021). Intraosseous versus intravenous vascular access during cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scand journal Trauma Resusc Emerg Med.,* 29(1), 44. https://doi.org/10.1186/s13049-021-00858-6

[9] Lyakhovich, R. M., Jus, M. Ya., Kitsak, J. M., & Novikova, P. P. (2017). Сучасні шляхи введення лікарських препаратів при виконанні серцево-легеневої та мозкової реанімації на догоспітальному етап [Modern ways of drug administration during cardiopulmonary and cerebral resuscitation at the prehospital stage]. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України - Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine,* 2(72), 26-32. https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8104

[10] Lyon, R., & Donald, M. (2013). Intraosseous access in the prehospital setting-sdeal first-line option or best bailout? *Resuscitation,* 84(4), 405-410. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.01.027

[11] Olaussen, A., & Williams, B. (2012). Sntrajsseous access in the prehospital setting: literature review. *Prehosp Disaster Med.,* 27(5), 468-472. https://doi.org/10.1017/S1049023X12001124

[12] Otelin, A. A. (1965). *Иннервация скелета человека [Innervation of the human skeleton].* Москва: Медицина - Moscow: Medicine.

[13] Santos, D., Carron, P-N., Yersin, B., & Hasquier, M. (2013). EZ-IO(®) intraosseous device implementation in a pre-hospital emergence service: A prospective study and review of the literature. *Resuscitation,* 84(4), 440-445. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.11.006

[14] Shulutko, E. M., Sudeikina, N. N., & Gorodetsky, V. M. (2015). Рекомендации по обеспечению венозного доступа. *Сопроводительная терапия* (Раздел VII). [*Recommendations for providing venous access. Accompanying Therapy* (Section VII)]. (pp. 901-1025).

[15] Torres, F., Galan, M. D., Alonso, M., & Almagro, V. (2013). Sntraosseous access EZ-IO in a prehospital emergency service. *Journal Emerg Nurs,* 39(5), 511-514. https://doi.org/10.1016/j.jen.2012.03.005

[16] Vassallo, J., Horne, S., & Smith, J. (2014). Intraosseous access in the military operational setting. *J R Nav Med Serv.*, 100(1), 34-37. DOI:10.1136/jrnms-100-36

[17] Wampler, D., Schwartz, D., Shumaker, J., & Manifold, C. (2012). Paramedics successfully perform humeral EZ-IO intraosseous access in adult out-of-hospital cardiac arrest patients. *Am journal Disaster Med.,* 30(7), 1095-9. Doi: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.07.010

ALTERNATIVE WAYS TO INTRODUCE RESUSCITATION AT THE PREHOSPITAL STAGE IN EMERGENCY CONDITIONS

Chorna V. V., Matviichuk M. V, Podolyan V. M., Gumeniuk N. I., Khliestova I. V.

Annotation. *Objective - carrying out a comparative assessment of the advantages and disadvantages of intravenous (IV) and*

intraosseous (IO) resuscitation, which are used by emergency and emergency teams in the Vinnytsia region. The work used statistical data of the Vinnytsia Regional Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine for the period 2019-2021, carry through content analysis of domestic and foreign scientific sources, applied biblio-semantic, analytical, and statistical methods for studying the use of intraosseous and intravenous methods in emergency cases. According to the Vinnytsia Regional Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine for the three years 2019-2021. we observe a low percentage of use of intraosseous access 0,2% - 0,1%, respectively. In the event of an accident in the patient's condition "without changes" a total of 786 injections were carried out both intravenously and intraosseously. In 2019, out of the total number, non-infusion therapy was performed in 71,0% of male patients and 11,1% of female patients, and 11,2% intraosseously only in male patients. Compared to 2020, only 0,3% intraosseously (2 female patients) and in 2021, no intraosseous resuscitation was performed at all. In a state of "deterioration" during an accident (road accident, etc.) for 2019, 87,5% of men and 12,5% of women were injected with drugs intravenously; for 2020, 50% for both males and 50% for females were infused intravenously; for 2021, 87,5% of men and 12,5% of women underwent intravenous resuscitation, intraosseous resuscitation was never performed, provided that the condition of patients worsened. And "death in the presence" occurred during resuscitation for 2019 88,8% (of which 77,7% for men and 11,1% for women) by intravenous access and 11.2 VC (males); for 2020 88,9% intravenously (of which 72,2% for men and 16,7% for women) and 11,1% intraosseously (of which 1 male and 1 female article); in 2021, 65,0% of intravenous access was performed for men and 25,0% for women, while no patient received intraosseous access. In case of a sudden illness, the percentage of intraosseous resuscitation in the state of "deterioration" was as follows: for the period 2019-2021. no intraosseous access was performed. In the state of "death in the presence" for 2019, intraosseous infusion was 3,4%; 2020 - 3,8%; 2021 - 1,9%. Thus, the intraosseous method has several undeniable advantages compared to the intravenous one, but in Ukraine, it is little used in the practice of mobile emergency medical teams with a syringe gun (connector - BLG), both considering the age characteristics: for adults (blue) and children (red color) and prescribed in the fundamental algorithms of clinical/modern protocols for the treatment of circulatory arrest due to insufficient practical and theoretical skills of medical personnel of emergency teams. The analysis of the use of intraosseous methods in emergency medical care gave impetus to conducting theoretical and practical classes for future doctors to master skills and reduce prehospital and early hospital mortality in patients with complement fixation reactions.

Keywords: *intraosseous access, intravenous access, emergency conditions, prehospital medical care.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-24
УДК: 618.1-007:616.018.2

КОРЕКЦІЯ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ

Горбатюк О.[1], Шатковська А.[1], Дудікова Л.[1], Біньковська А.[1], Васьків О.[1], Герич О.[1], Приймак І.[1], Гарбузюк В.[2]

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
[2]Комунальне підприємство "Хмельницька міська лікарня" Хмельницької міської ради (пров. Проскурівський, 1, м. Хмельницький, Україна, 29000)

Відповідальний за листування:
e-mail: *gynecology_fpo@vnmu.edu.ua*

Статтю отримано 24 грудня 2021 р.; прийнято до друку 28 січня 2022 р.

Анотація. *В постменопаузальному віці якість статевого життя значно погіршується. На сьогоднішній день не існує ефективних методів корекції сексуальної дисфункції (СД) у жінок цього віку. Метою роботи було порівняти клінічну ефективність традиційних препаратів для менопаузальної гормонотерапії (МГТ) - тиболону та комплексного препарату, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону, у жінок з СД в постменопаузі. Під наглядом перебували 69 жінок постменопаузального віку з СД: 37 - основна група (ОГ), 32 - група порівняння (ГП). Жінки ОГ отримували лікування препаратом, що містить тиболон, в режимі 1 таблетка 1 раз на день. Жінкам ГП призначали МГТ препаратом, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону. Якість статевого життя визначали до лікування та через 1 місяць після лікування за спеціально розробленим опитувальником та шкалою оцінки менопаузи (MRS). Статистичні дані обробляли за допомогою LibreOffice Calc (Mozilla Public License v 2.0). Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп (до та після лікування) здійснили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для парних вибірок. При обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки використали кутове перетворення Фішера. Попарні порівняння груп проводили за допомогою критерію Манна-Уітні при p<0,05. При лікуванні СД у жінок ОГ мала місце редукція усіх симптомів; у пацієнток ГП - спостерігали покращення лише одного показника. В ОГ через 1 місяць на тлі корекції СД кількість жінок, задоволених своїм статевим життям збільшилась у 2,4 рази (p<0,05), а у ГП - в 1,4 рази (p>0,05). В обох групах жінок після лікування спостерігали достовірну редукцію більшості симптомів менопаузи. За психоневрологічними показниками та атрофічними змінами піхви різниця між ОГ та ГП після лікування не виявлена (p>0,05). Крім того, встановлено кращу корекцією вегетативних розладів у ГП у порівняно з ОГ (p<0,05). У ОГ відмічене достовірне покращання порушень фізичного та психічного здоров'я; дискомфорту у суглобах та м'язах у порівнянні з ГП (p<0,05). Відновлення порушень сечовиділення за місяць терапії препаратами МГТ у жодній групі досліджуваних жінок не спостерігали. Таким чином, препарат на основі тиболону можна рекомендувати для корекції сексуальної дисфункції у жінок постменопаузального віку.*

Ключові слова: *сексуальна дисфункція, корекція, постменопаузальний вік.*

Вступ

Більшість жінок у віці 50 років і старше має збережене статеве життя. Такий вік відповідає постменопаузальному періоду життя жінки. У цей час в організмі жінки відбуваються інволютивні процеси у всіх органах і тканинах, в тому числі, в репродуктивній системі, що спричиняє стрімке зниження синтезу статевих гормонів і появу численних проявів клімактеричного синдрому. На цьому тлі виникає сексуальна дисфункція, перебіг якої погіршує урогенітальна атрофія, та можливі порушення сечовиділення [1, 18]. І, якщо, за даними літератури, вегето-судинні та психоневрологічні порушення відмічають 50-60% жінок у віці 45-55 років [3, 4], то на розлади статевої функції вказують 68-86,5% жінок цього віку [5, 7, 8]. Тому однозначно можна стверджувати, що у постменопаузі порушується не лише працездатність жінки, а й, інтимна сфера життя, що негативно впливає на різні аспекти її життєдіяльності [5, 8, 10]. Отже сьогодні особливо актуальним є питання не лише успішного лікування клімактеричного синдрому, а й корекції сексуальної дисфункції.

У наш час для корекції клімактеричних порушень загальноприйнятним є використання менопаузальної гормональної терапії (МГТ) [3, 4, 10]. Сучасні препарати, які використовуються для МГТ, мають не однаковий вплив на різні патогенетичні ланки клімактеричного синдрому та випускаються у різних формах: пероральних, вагінальних, трансдермальних. Одні препарати краще корегують вегетосудинні порушення, інші - психоневрологічні розлади, або ж статеву дисфункцію [11, 13, 15, 17]. Саме тому в основу нашого дослідження поставлено завдання порівняти вплив на статеву дисфункцію 2-х найбільш використовуваних для МГТ у жінок з клімактеричним синдромом пероральних препаратів: тиболону та комплексного препарату, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону.

Метою роботи було оцінити ефективність впливу препарату, що містить тиболон та препарату, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону на сексуальну дисфункцію у жінок постменопаузального віку.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом перебували 69 жінок постменопаузального віку з клімактеричними порушеннями та

збереженим статевим життям. Із них 37 жінок ввійшли до основної групи (ОГ), 32 - у групу порівняння (ГП). Письмову згоду жінок основної групи на участь у дослідженні отримано.

Жінки основної групи та групи порівняння перебували у віці 50-62 роки. Із 69 обстежених нами жінок 18 (26,1%) пацієнток отримували раніше лише препарати для лікування клімактеричного синдрому, але без акценту на статеву дисфункцію.

За критеріями STRAW+10 [3, 4], жінки основної групи розподілились так: на стадії +1a перебувало 18 (48,7%) жінок, на стадії +1b перебувало 12 (32,4%) жінок, на стадії +1c перебувало 7 (18,9%) жінок. До групи порівняння відібрано 15 (46,9%) жінок на стадії +1a, 12 жінок (37,5%) на стадії +1b і 5 (15,6%) пацієнток на стадії +1c.

Для оцінки характеру СД ми розробили спеціальний опитувальник з бінарною системою оцінки (так/ні), який кожна жінка заповнювала самостійно. В якості зразка використали опитувальник, за яким розраховують індекс жіночої статевої функції [16]. Питання стосувались статевого життя: наявність регулярних статевих контактів ($\geq$ 2 рази на тиждень), лібідо, статевого збудження, оргазму, дискомфорту чи болю під час статевого акту, загальне задоволення своїм статевим життям та ін. [15, 16]. Оскільки, частина жінок крім статевих розладів мала й інші клімактеричні порушення, тому для загальної оцінки ступеню важкості цих проявів використали шкалу оцінки менопаузи MRS. Ця шкала передбачає суб'єктивну оцінку жінкою важкості кожного симптому від 0 до 4 балів [9]. Жінки, що мали органічні зміни в малому тазу, які супроводжувались больовим синдромом під час статевих контактів, а також із протипоказами до МГТ у дослідження не включались.

Жінкам основної групи в якості основного лікування СД запропоновано препарат, що містить тиболон, в режимі 1 таблетка на день - 1 місяць. Препарат рекомендували приймати на ніч. Жінкам групи порівняння призначали традиційну МГТ препаратом, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону per os 1 раз на день - також 1 місяць. Обидва препарати призначались per os в безперервному режимі.

Оцінку ефективності терапії проводили за допомогою того ж опитувальника та менопаузальної рейтингової шкали (MRS) через місяць після безперервного прийому препаратів.

Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп (до та після лікування), здійснили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для парних вибірок (Wilcoxon signed rank test). При обліку результатів в альтернативній формі (наявність або відсутність певної ознаки використали кутове перетворення Фішера. Якщо різниця була виявлена, виконували попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уітні. Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$ [12]. Статистичні дані обробляли за допомогою LibreOffice Calc (Mozilla Public License v 2.0), пристосованої для медичних та біологічних досліджень.

Результати. Обговорення

На основі заповненого опитувальника, СД виявили у 35 (94,6%) жінок основної групи та у 31 (96,9%) пацієнтки із групи порівняння. У 2-х (5,4%) пацієнток ОГ та у 1-ї (3,1%) ГП статевої дисфункції не виявлено. Регулярне статеве життя (?2 статевих контактів на тиждень) відмічали 26 (70,3%) пацієнток основної групи і 20 (62,5%) жінок групи порівняння. Ще 11 (29,7%) жінок ОГ та 12 (37,5%) пацієнток ГП вказували на нерегулярне статеве життя. Загальну вдоволеність своїм статевим життям відмічали 10 (27,0%) жінок основної групи та 7 (21,9%) жінок із групи порівняння. Достовірних відмінностей за цими показниками між досліджуваними групами не виявили ($p>0,05$).

Через місяць на тлі лікування ситуація змінилась таким чином: регулярне статеве життя ($\geq$2 статевих контактів на тиждень) відмічали 29 (78,4%) пацієнток основної групи і 21 (65,6%) жінка групи порівняння. Нерегулярне статеве життя залишилось у 8 (21,6%) жінок ОГ та в 11 (34,4%) пацієнток ГП. За цими показниками різниці між групами не було ($p>0,05$). Загальну вдоволеність своїм статевим життям відмітили 24 (64,9%) жінки основної групи та 10 (31,3%) жінок із групи порівняння ($p<0,05$). Тобто на тлі корекції СД у жінок постменопаузального віку ОГ уже через 1 місяць кількість жінок задоволених своїм статевим життям збільшилась у 2,4 рази ($p<0,05$), тоді як у ГП - лише в 1,4 рази ($p>0,05$).

У структурі СД у жінок обох досліджуваних груп переважали: зниження статевого потягу, відсутність оргазму, відсутність задоволення від сексу (рис. 1).

У жінок основної групи та групи порівняння за кожним показником шкали MRS (на основі заповнення анкети) обчислювали оцінку в балах до лікування та через 1 місяць після лікування (табл. 1).

В основній групі та групі порівняння на тлі проведеного лікування стан хворих значно поліпшився, про що свідчить достовірне зниження бальної оцінки більшості симптомів менопаузи (табл. 1).

Якщо за показниками корекції дискомфорту у ділянці серця, відчуття дратівливості, безпричинної стурбованості, покращення сну та лікування атрофічних змін піхви різниці між ОГ та ГП після лікування не було ($p_{3-4}>0,05$), то за корекцією вегетативних розладів препарат на основі естрадіолу та дідрогестерону був достовірно кращим ($p_{3-4}<0,05$). У жінок ОГ з СД через місяць на тлі лікування достовірне покращення відбулось за всіма показниками (рис. 1), а у ГП - відмічено лише покращення лібідо, тобто проблеми в інтимній сфері краще корегують препарати на основі тиболону ($p<0,05$). Достовірну відмінність ($p_{3-4}<0,05$) між ОГ і ГП після лікування спостерігали за показниками порушення фізичного та психічного здоров'я; дискомфорту у суглобах та м'язах (табл. 1): в ОГ показники були значно кращі.

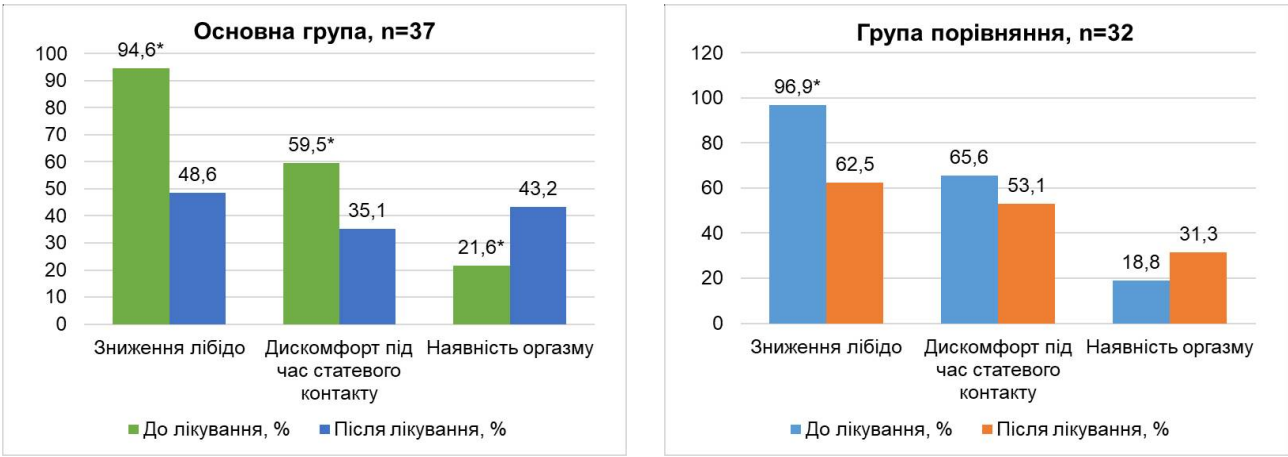


Рис. 1. Характеристика сексуальної дисфункції у жінок постменопаузального віку основної групи та групи порівняння до лікування та через місяць на тлі лікування (* - p<0,05).

Таблиця 1. Оцінка клімактеричних розладів по шкалі MRS (бали) у жінок постменопаузального віку до лікування та через 1 місяць на фоні лікування.

№ з/п	Скарги	До лікування (M m)		Після лікування (M m)		p
		ОГ, n=37	ГП, n=32	ОГ, n=37	ГП, n=32	
		1	2	3	4	
1	Припливи (раптові напади жару та пітливості)	3,0±0,4	3,1±0,3	0,6±0,09	0,3±0,08	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}<0,05
2	Дискомфорт у ділянці серця (відчуття серцебиття, аритмії, тахікардії, стиснення у грудній клітці)	1,5±0,4	1,6±0,7	0,9±0,1	0,8±0,09	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}>0,05
3	Порушення сну (безсоння, тривожний сон, важкість засинання, завчасне прокидання)	3,1±0,6	2,9±0,6	1,1±0,08	1,0±0,08	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}>0,05
4	Депресивний настрій (пригніченість, плаксивість, сум, перепади настрою, апатія)	2,7±0,8	2,5±0,9	0,5±0,07	0,9±0,06	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}<0,05
5	Відчуття дратівливості (внутрішня напруга, нервозність, агресивність)	1,3±0,4	1,2±0,5	0,5±0,09	0,6±0,07	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}>0,05
6	Безпричинна стурбованість (паніка, внутрішній неспокій)	1,1±0,5	1,3±0,6	0,3±0,09	0,3±0,04	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}>0,05
7	Порушення фізичного та психічного здоров'я (погіршення загальної працездатності, послаблення пам'яті, забудькуватість, зниження концентрації)	3,6±0,7	3,3±0,9	1,4±0,08	1,7±0,05	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4}<0,05
8	Проблеми у інтимній сфері (зниження сексуальної активності, сексуального потягу та задоволення від сексу)	3,8±0,9	3,9±0,7	1,1±0,09	2,1±0,1	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}<0,05
9	Порушення сечовиділення (нетримання сечі, часте сечовиділення, утруднене сечовиділення)	1,7±0,6	1,9±0,8	1,1±0,1	1,1±0,09	p_{1-3}>0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4}>0,05
10	Атрофічні зміни слизової оболонки піхви (дискомфорт при статевих контактах, відчуття сухості та печіння у піхві)	2,9±0,5	3,2±0,4	2,0±0,1	1,9±0,09	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}<0,05 p_{3-4}>0,05
11	Дискомфорт у суглобах та м'язах (біль у суглобах, судоми, скарги, подібні до ревматизму)	2,2±0,4	2,1±0,5	1,3±0,2	1,7±0,1	p_{1-3}<0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4}<0,05

Примітка: попарні порівняння по кожному симптому (критерій Манна-Уітні) p_{1-2}>0,05.

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", 2022, Т. 26, №1

Наявність достовірної різниці ($p<0,05$) між основною групою та групою порівняння за параметрами СД після лікування доводить, що для корекції проблем у інтимній сфері жінки (зниження сексуальної активності, сексуального потягу та задоволення від сексу) краще підходять препарати на основі тиболону.

Що стосується порушень сечовиділення (нетримання сечі, частого сечовиділення, утрудненого сечовиділення), то за місяць терапії препаратами МГТ у жодній групі досліджуваних жінок достовірного ($p_{3-4}>0,05$) покращення симптомів ми не спостерігали (табл. 1). Вірогідно, для корекції цього виду менопаузальних порушень така тривалість лікування є недостатньою. Або ж МГТ у таких жінок слід комбінувати з препаратами, що корегують дизуричні явища та стресове нетримання сечі [1, 2, 14].

У Cochrane Database of Systematic Reviews ми знайшли дослідження, де порівнювався вплив тиболону з плацебо та з препаратами комбінованої МГТ на вазомоторні симптоми, появу кровотеч, раку ендометрію та молочної залози, венозний тромбоемболізм, серцево-судинні та церебральні порушення, та ін. [6]. Однак, у цих роботах не вивчався вплив цих препаратів на сексуальну дисфункцію. Ще одне дослідження порівнює вплив тиболону з препаратами комбінованої МГТ на основі 0,625 мг кон'югованого кінського естрогену + 2,5 мг медроксипрогестерону при СД у жінок в менопаузі. Доведено, що тиболон достовірно краще впливав на статеві домени бажання, збудження та оргазму ($p<0,001$) [19] Однак, в Україні така комбінація МГТ практично не використовується, натомість широко практикується застосування комплексного препарату, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону. Та, як показує наше дослідження, для корекції СД у жінок постменопаузального віку він підходить менше, ніж препарат на основі тиболону.

Таким чином, місячний курс запропонованого лікування препаратами на основі тиболону достовірно зменшує усі прояви СД і покращує статеве життя жінок, тоді як комплексний препарат, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону із всіх симптомів СД достовірно зумовлює лише покращення лібідо.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При лікуванні СД у жінок постменопаузального віку зі збереженим статевим життям за допомогою препарату на основі тиболону (основна група) мала місце редукція усіх симптомів; при традиційній МГТ препаратом, що містить 1 мг естрадіолу та 5 мг дідрогестерону (група порівняння) - спостерігали лише достовірне покращення лібідо.

2. У жінок постменопаузального віку основної групи через 1 місяць на тлі корекції СД кількість жінок, задоволених своїм статевим життям, збільшилась у 2,4 рази ($p<0,05$), а у групі порівняння - в 1,4 рази ($p>0,05$).

3. В обох досліджуваних групах жінок на тлі проведеного лікування спостерігали достовірну редукцію більшості симптомів менопаузи.

4. За показниками корекції дискомфорту у ділянці серця, відчуття дратівливості, безпричинної стурбованості, покращення сну та лікування атрофічних змін піхви різниця між основною групою та групою порівняння після лікування не виявлена ($p>0,05$).

5. Виявлено перевагу препарату на основі естрадіолу та дідрогестерону над препаратом на основі тиболону за корекцією вегетативних розладів ($p<0,05$).

6. Препарат на основі тиболону достовірно краще корегує порушення фізичного та психічного здоров'я; дискомфорту у суглобах та м'язах у порівнянні з препаратом основі естрадіолу та дідрогестерону ($p<0,05$).

7. Відновлення порушень сечовиділення за місяць терапії препаратами МГТ у жодній групі досліджуваних жінок не спостерігали.

Оскільки наші висновки базуються на невеликій вибірці, ця тема потребує більш масштабного дослідження. Крім того, перспективним є порівняння впливу різних препаратів МГТ на окремі органи та системи організму жінки.

Список посилань - References

[1] Angelou, K., Grigoriadis, T., Diakosavvas, M., Zacharakis, D., & Athanasiou, S. (2020). The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus,* 12(4), e7586. https://doi.org/10.7759/cureus.7586

[2] Chou, J., Kiebalo, T., Jagiello, P., & Pawlaczyk, K. (2021). Multifaceted Sexual Dysfunction in Dialyzing Men and Women: Pathophysiology, Diagnostics, and Therapeutics. *Life* (Basel, Switzerland), 11(4), 311. https://doi.org/10.3390/life11040311

[3] Cobin, R. H., & Goodman, N. F. (2017). American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause-2017 update. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists,* 23(7), 869-880. https://doi.org/10.4158/EP171828.PS

[4] de Villiers, T. J., Pines, A., Panay, N., Gambacciani, M., Archer, D. F., Baber, R. J., … & Sturdee, D. W. (2013). Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society,* 16(3), 316-337. https://doi.org/10.3109/13697137.2013.795683

[5] Fisher, J. S., Rezk, A., Nwefo, E., Masterson, J., & Ramasamy, R. (2020). Sexual Health in the Elderly Population. *Current sexual health reports,* 12(4), 381-388. https://doi.org/10.1007/s11930-020-00278-0

[6] Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., Balduzzi, S., Wilkinson, J., Basevi, V., … & Maestri, E. (2016). Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD008536. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3

[7] Gregersen, N., Jensen, P. T., & Giraldi, A. E. (2006). Sexual dysfunction in the peri- and postmenopause. Status of incidence, pharmacological treatment and possible risks. A

secondary publication. *Danish medical bulletin,* 53(3), 349-353.

[8] Heidari, M., Ghodusi, M., Rezaei, P., Kabirian Abyaneh, S., Sureshjani, E. H., & Sheikhi, R. A. (2019). Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *Journal of menopausal medicine,* 25(1), 15-27. https://doi.org/10.6118/jmm.2019.25.1.15

[9] Heinemann, L.A., DoMinh, T., Strelow, F., Gerbsch, S., Schnitker, J., & Schneider, H. (2004). The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes*, 2, 67. https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-67

[10] Jannini, E. A., & Nappi, R. E. (2018). Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sexual medicine reviews,* 6(3), 384-395. https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.11.002

[11] Kapoor, E., Kling, J. M., Lobo, A. S., & Faubion, S. S. (2021). Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 35(6), 101578. https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101578

[12] Lange, K. (2002). *Mathematical and Statistical Methods for Genetic Analysis.* (2th ed.). New York: Springer-Verlag. DOI 10.1007/978-0-387-21750-5

[13] Lv, Y., Liu, Y., Wang, Y., Kong, F., Pang, Q., & Hu, G. (2021). CCDC114, DNAI2 and TOP2A involves in the effects of tibolone treatment on postmenopausal endometrium. *BMC women's health*, 21(1), 240. https://doi.org/10.1186/s12905-020-01156-6

[14] Nazarpour, S., Simbar, M., Khorrami, M., Jafari Torkamani, Z., Saghafi, R., & Alavi-Majd, H. (2021). The association between sexual function and body image among postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC women's health,* 21(1), 403. https://doi.org/10.1186/s12905-021-01549-1

[15] Parish, S. J., Simon, J. A., Davis, S. R., Giraldi, A., Goldstein, I., Goldstein, S. W., … & Vignozzi, L. (2021). International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Journal of women's health* (2002), 30(4), 474-491. https://doi.org/10.1089/jwh.2021.29037

[16] Rosen, R., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S., Meston, C., Shabsigh, R., … & D'Agostino, R., Jr (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *Journal of sex & marital therapy,* 26(2), 191-208. https://doi.org/10.1080/009262300278597

[17] Shams, T., Firwana, B., Habib, F., Alshahrani, A., Alnouh, B., Murad, M. H., & Ferwana, M. (2014). SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of general internal medicine,* 29(1), 204-213. https://doi.org/10.1007/s11606-013-2535-9

[18] Vaskiv, O., Grigorenko, A., Horbatiuk, O., Shatkovska, A., & Binkovska, A. (2019). Peculiarities of hormonal homeostasis in perimenopausal and postmenopausal women with menopausal disorders. *Biomedical and Biosocial Anthropology,* 35, 43-47. https://doi.org/10.31393/bba35-2019-07

[19] Ziaei, S., Moghasemi, M., & Faghihzadeh, S. (2010). Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society,* 13(2), 147-156. https://doi.org/10.1080/13697130903009195

CORRECTION OF SEXUAL DYSFUNCTION IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Horbatiuk O., Shatkovska A., Dudikova L., Binkovska A., Vaskiv O., Gerich O., Pryimak I., Harbuziuk V.

Annotation. *In the postmenopausal age, the quality of sexual life deteriorates significantly. To date, there are no effective methods for correcting sexual dysfunction (SD) in women of this age. The aim of the study was to compare the clinical efficacy of traditional drugs for menopausal hormone therapy (MHT) - tibolone and a complex drug containing 1 mg of estradiol and 5 mg of dydrogesterone for SD in postmenopausal women. 69 postmenopausal women with SD were monitored: 37 - the main group (MG), 32 - the comparison group (CG). MG women were treated a drug's containing tibolone, 1 pill once a day. Women with CG were prescribed traditional menopausal hormone therapy (MHT) with a drug containing 1 mg of estradiol and 5 mg of dydrogesterone. The quality of sexual life was determined before treatment and 1 month after treatment using a specially designed questionnaire and menopause rating scale (MRS). Statistics were processed using LibreOffice Calc (Mozilla Public License v 2.0). Quantitative data from the two related groups (before and after treatment) were compared using the Wilcoxon signed rank test. When considering the results in an alternative form (the presence or absence of a certain feature used Fisher's angular transformation. Pairwise comparisons of groups were performed using the Mann-Whitney test at p <0,05. In the treatment of SD in women with MG there was a reduction of all symptoms; in patients with CG - improvement of only one indicator was observed. In MG, after 1month treatment of SD, the number of women satisfied with their sexual life increased 2.4 times (p<0.05), and in CG - 1.4 times (p>0.05). Significant reduction in most menopausal symptoms was observed in both groups of women after treatment. According to psychoneurological indicators and atrophic changes of the vagina, the difference between MG and CG after treatment was not detected (p>0.05). Besides, the best correction of climacteric vegetative disorders in CG was found in comparison with MG (p<0.05). In MG has been noted significant improvement in physical and mental health disorders and joint and muscle discomfort compared with CG (p <0.05). Recovery of urinary disorders during a month of therapy with MHT drugs was not observed in any group of studied women. Thus, the drug based on tibolone can be recommended for the correction of sexual dysfunction in postmenopausal women.*

Keywords: *sexual dysfunction, correction, postmenopausal age.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-25
УДК: (616.381-009.7-085-002.3:616.379-008.64)-053.2

АБДОМІНАЛЬНИЙ БІЛЬ У ДІТЕЙ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА З ГОСТРИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Якименко О. Г., Сучок С. О.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *svitlana_suchok@ukr.net*

Статтю отримано 04 січня 2022 р.; прийнято до друку 04 лютого 2022 р.

Анотація. *В Україні захворюваність на цукровий діабет І типу серед дітей сягнула 9 105 пацієнтів у 2018 р. і продовжує зростати. Диференційна діагностика абдомінального синдрому при кетоацидозі та гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини - важливий фактор вибору тактики лікування таких пацієнтів. У даній статті проаналізовано поширеність ЦД І типу в різних вікових групах і особливості клінічного перебігу абдомінального синдрому при його ускладненнях і супутній гнійно-запальній патології органів черевної порожнини в дитячому віці. Здійснено науковий пошук за період з 2008 по 2021 рр. за первинною пошуковою стратегією "цукровий діабет І типу" (T1DM, pediatric, children, prevalence), "кетоацидоз" (ketoacidosis, diabetic ketoacidosis, children), "абдомінальний біль" (acute abdominal pain, children), "гострий апендицит" (acute appendicitis, pediatric, children) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. Провідне значення в патогенезі больового синдрому належить електролітному дисбалансу (ацидоз), який зумовлений накопиченням проміжних продуктів окиснення жирів. Абдомінальний синдром при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини включає вісцеральний, соматo-парієтальний та іррадіюючий елементи. Співпадіння піків захворюваності на гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини, що супроводжуються синдромом гострого живота та ЦД І типу в цій популяції потребують створення уніфікованого алгоритму диференційної діагностики цих патологій.*
Ключові слова: *абдомінальний синдром, цукровий діабет І типу, кетоацидоз, атиповий перебіг, діти*

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) - одне з найбільш поширених ендокринних захворювань дитячого віку [41], що переважно маніфестує у вигляді гострих невідкладних станів (кетоз/кетоацидоз) та нерідко супроводжується соматичними проявами, серед яких - абдомінальний біль, нудота, блювання. У дитячій популяції частота маніфестації ЦД І типу у вигляді кетоацидозу коливається від 12,8 до 80% [13, 19], що пов'язано з лабільним перебігом захворювання та недостатнім глікемічним контролем (HbA1c>7,5%). Його цільовий рівень в дітей та молодих дорослих становить ≤7% за рекомендаціями ISPAD (2018) та згідно з регламентуючими документами МОЗ України [21]; ≤7,5% - за ADA (2020), проте, для кожного пацієнта дитячого віку підбирається індивідуально, враховуючи не лише ризик розвитку хронічних ускладнень, але й згоду пацієнта на обраний тип лікування [40]. Диференційна діагностика синдрому гострого живота та вперше виявленого ЦД, а також гнійно-запальної патології на тлі раніше встановленого ЦД І типу є надзвичайно важливою для вчасного етіопатогенетичного лікування. Наразі розглядають дві основні помилки в діагностиці та лікуванні пацієнтів з ЦД: відстрочене хірургічне втручання за наявності перитоніту через атиповий клінічний перебіг чи необґрунтована лапаротомія в пацієнта з ацидозом, що сприяє трансформації стану пацієнта з важкого в критичний [12].

Метою даної статті є аналіз поширеності ЦД І типу у дітей різних вікових груп і особливостей клінічного перебігу абдомінального синдрому при його ускладненнях та супутній гнійно-запальній патології органів черевної порожнини в дитячому віці.

Матеріали та методи

Здійснено науковий пошук за період з 2008 по 2021 рр. за первинною пошуковою стратегією "цукровий діабет І типу" (T1DM, pediatric, children, prevalence), "кетоацидоз" (ketoacidosis, diabetic ketoacidosis, children), "абдомінальний біль" (acute abdominal pain, children), "гострий апендицит" (acute appendicitis, pediatric, children) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Результати. Обговорення

Поширеність ЦД І типу в дитячій популяції. Згідно з даними Міжнародної федерації діабету (IDF, 2019), щорічна очікувана захворюваність на ЦД І типу серед дітей віком від 0 до 14 р. в європейській популяції становить 25,1 тисяч на рік, при цьому поширеність є найвищою в світі і сягає 162,6 тис. та має тенденцію до зростання [25]. Подібна динаміка відмічається в Україні. Зокрема, абсолютна кількість дітей з ЦД в 2009 р. становила 7 666 випадків, а в 2018 цей показник зріс до 9105 пацієнтів, без врахування дітей з діагностованим ЦД II типу, неонатальним та MODY-діабетом [39, 41]. Глікемічний контроль високого ризику було виявлено у 37,35% пацієнтів (HbA1c>9,1 %) [40]. Hummel K. et al. (2012) визначає період з 5-9 років піком маніфестації ЦД І типу в дітей з тенденцією до зростання [20]. Подібні дані опуб-

ліковані M. Auzanneau et al. (2020), зокрема 29% пацієнтів з вперше встановленим ЦД I типу підлягають госпіталізації у віці 5-9 років, 16% - 10-14 років, 6% - 14-19 років [5]. Такі піки захворюваності зіставні з гнійно-запальною патологією органів черевної порожнини у дітей, зокрема, A. Withers & J. A. Loveland, (2019) розглядає віковий проміжок від 8 до 10 років, як період найвищої захворюваності на гострий апендицит у дітей [36]. Інше дослідження відзначає пік захворюваності в 11-12 років [26]. При цьому цікавою є оцінка попереднього діагнозу при госпіталізації пацієнтів дитячого віку з клінічним діагнозом ЦД I типу: 78,2% - ЦД I типу, гастроентерит - 2%, тазовий та абдомінальний біль - 0,8%, гострий апендицит - 0,4% та ін. [5]. S. Selbuz & A. D. Bulus (2020) відзначає, що близько 54% пацієнтів скаржаться на диспептичні розлади на момент госпіталізації, при цьому абдомінальний біль спостерігається у 18% пацієнтів [31].

Особливості діагностики та клінічних проявів кетоацидозу в дитячому віці. Діабетичний кетоацидоз (ДКА) - гостре ускладнення ЦД I типу, зумовлене тріадою патологічних чинників: гіперглікемії, метаболічного ацидозу та кетонемії, що поєднуються з дегідратацією та дисбалансом електролітів [14]. Летальність в розвинутих країнах становить - 0,15-0,31%, тоді як в країнах, що розвиваються - 3,4-13,4% [20]. Щорічна захворюваність на дитину з діагностованим ЦД становить 1-10% [19]. Найважчим ускладненням ДКА є клінічно значимий, симптоматичний набряк мозку з летальністю - 20-25%, що розвивається у 0,5-1% дітей [9].

Діагностичні критерії ДКА включають три характеристики: D - концентрація глюкози, K - наявність кетонів, A - підтверджений ацидоз [11].

Критеріями ДКА згідно з рекомендаціями International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2018) є підвищення глюкози крові вище 11 ммоль/л, pH венозної крові <7,3 та/або бікарбонат в сироватці крові <15 mmol/L і наявність кетонемії (>3mmol\l) з кетонурією більше ніж 2+ на тест-смужці [2, 22]. При цьому перевага надається вимірюванню кетонів у крові, оскільки такі пацієнти зазвичай знаходяться в стані дегідратації та утворення вторинної сечі уповільнене, тобто при оцінці кетонів лікар отримає показники після останнього акту сечовипускання, також, після ліквідації ДКА бета-гідроксибутират перетворюється в ацетоацетат, який потім екскретується з сечею, даючи хибне уявлення про наявність кетоацидозу, який насправді вже розрішився [11]. Дещо відмінні критерії ДКА використовуються згідно з рекомендаціями Американської Діабетичної Асоціації (ADA), зокрема до уваги беруть аніонну різницю, нижній рівень глюкози встановлено на 13,9 ммоль/л, а ДКА поділяють на три ступені важкості [11].

Клінічна картина кетоацидозу включає нудоту, блювоту, біль в животі, дихання Куссмауля та порушення свідомості, шок [23, 36]. Позитивні симптоми подразнення очеревини спостерігають близько у 12% пацієнтів з абдомінальним синдромом [34]. Клінічна картина ДКА у дітей з вперше виявленим ЦД I типу та тих, хто хворів до моменту госпіталізації - не відрізняється [9]. Прогностичними факторами розвитку ДКА є інфекція, вперше діагностований діабет, пропущена доза інсуліну [2, 20]. Під час інфекції організм продукує гормон росту, глюкагон, кортизол, епінефрин, що діють за контраінсулярним принципом. Така зміна метаболізму спричиняє зростання продукції глюкози та кетонів, таких як ацетон, бета-гідроксибутират, через активізацію глюконеогенезу та глікогенолізу. Накопичення цих кетонів є тригером ДКА у близько 30% пацієнтів з ЦД I типу [20]. Крім того, хронічна гіперглікемія веде до підвищення сприйнятності до інфекції [10, 20], формуючи замкнутий цикл виникнення ускладнень. Пацієнтам з інфекцією та ранніми ознаками ДКА (нудота, блювання, біль в животі) рекомендоване вимірювання кетонів у крові та сечі, якщо глюкоза крові перевищує 220мг\дл) [20]. Проте проблемою залишається виникнення абдомінального болю як результату інфекції чи власне ДКА, тобто ДКА може бути як причиною абдомінального болю, так і наслідком перитоніту [12]. Незважаючи на інфекцію, пацієнти з ДКА можуть підтримувати нормотермію та навіть гіпотермію [2], що ускладнює діагностику гнійно-запальних захворювань.

Диференційна діагностика гострого абдомінального болю в дітей (> 5 років) та підлітків. Хірургічні причини "синдрому гострого живота" (5-18 років) представлені наступними найпоширенішими нозологіями - запалення та/або перфорація порожнистого органу (гострий апендицит, холецистит, виразка шлунку та/або 12-палої кишки), кишкова непрохідність, гостра патологія жіночих статевих органів (перекрут придатків матки, ектопічна позаматкова вагітність). Поширеність гострого абдомінального болю хірургічної етіології становить 2% в дитячій популяції. З них 10-30% пацієнтів, що потрапляють у відділення невідкладної допомоги або в хірургічний педіатричний стаціонар, потребують хірургічного втручання [27]. Структура хірургічної патології серед дітей старше 1 року включає гострий апендицит (64%), защемлену килу (7,5%), абдомінальну травму (16,3%), інвагінацію (6,3%), перфорацію порожнистого органу (3,3%) кишкову непрохідність (1,3%), перекрут придатків матки (1,3%) [15]. Абдомінальний біль виникає не лише внаслідок хірургічних захворювань черевної порожнини, але також вторинно розвивається при діабетичному кетоацидозі, інфекціях, що передаються статевим шляхом, пневмонії, пурпурі Шенлейн-Геноха та ін. Гетерогенність причин даного синдрому відображається рівнем апендектомій з інтраопераційно та морфологічно незміненим апендиксом у віці після 6 років, що складає 8,4% [30]. До симптомів, які свідчать про хірургічну причину болю належать: відсутність перистальтики, блювання жовчю, гематошезія чи наявність прихованої крові в калі, лихоманка (?38?C), позитивні симптоми подразнення очеревини, ригідність м'язів передньої черевної стінки

[27]. Ризик розвитку гострого апендициту протягом життя становить 8,7% серед хлопчиків та 6,7% серед дівчаток [30].Терапевтична патологія здебільшого маніфестує у вигляді дифузного, чи локалізованого по серединній лінії болю, що не прогресує в інтенсивності, блювота відсутня чи передує болю, тривалий період від початку захворювання до звернення в лікувальний заклад, нерозширені петлі кишок, звичайна перистальтика, дифузна болючість, відсутність ригідності м'язів передньої черевної стінки, негативні симптоми подразнення очеревини [15]. Для диференційної діагностики абдомінального болю важливими характеристиками є вік пацієнта та стать. У період новонародженості абдомінальний біль часто є проявом малюкової коліки, що виникає на тлі незрілості стінки кишки та її дискоординованої перистальтики. Загрозливими хірургічними станами є перфорація порожнистого органу на тлі некротизуючого ентероколіту та заворот середньої кишки у пацієнтів з мальротацією. Гастроентерит є найчастішою патологією, що супроводжується абдомінальним болем, у період раннього дитинства та молодшого шкільного віку [27]. Широкий спектр захворювань органів грудної порожнини та сечовидільної системи викликають абдомінальний біль, проте гострий апендицит залишається найпоширенішою хірургічною патологією в цих вікових групах. У пубертаті (старший шкільний вік) особливої уваги заслуговують захворювання органів малого тазу в дівчат (хронічний тазовий біль, болісна овуляція, ектопічна вагітність, апоплексія та кісти яєчника) та перекрут яєчка у юнаків часто супроводжується абдомінальним болем і нудотою [17].

Типи абдомінального болю. Розрізняють три типи абдомінального болю: вісцеральний, сомато-парієтальний та рефлекторний [28]. Вісцеральний біль виникає внаслідок подразнення вісцеральних рецепторів слизових оболонок порожнистих органів, м'язових волокон та брижі кишок. Імпульс передається немієлінізованими С-волокнами. Такий біль має тупий, дифузний характер без чіткої локалізації, але найчастіше по серединній лінії живота. Сомато-парієтальний біль визначається гострим, інтенсивним, локалізованим в певній ділянці патерном, що зумовлений подразненням парієтальної очеревини, рецепторів абдомінальних м'язів, шкіри. Передача імпульсу здійснюється завдяки мієлінізованим А-δ волокнам. Рефлекторний біль виникає у віддалених ділянках шкірного дерматома, до якого належить уражений орган черевної порожнини [17]. Наявність гнійно-запального захворювання органів черевної порожнини супроводжується комплексним подразненням механо- та хеморецепторів порожнистих органів, очеревини й включають ділянки гіперестезії шкіри уражених дерматомів у вигляді іррадіації болю.

Хронічний абдомінальний біль при ЦД І типу. Перебіг цукрового діабету може супроводжуватись як хронічним так і гостро виникаючим болем. Гастропарез є однією з основних причин виникнення хронічного больового синдрому в таких пацієнтів. Сповільнене спорожнення шлунку спостерігається у 27-65% пацієнтів з ЦД І типу та у 30% з ЦД ІІ типу [19]. У патогенезі даного явища вагомим фактором є ушкодження пейсмейкерних інтерстиційних клітин Каджаля (англ. interstitial cells of Cajal, ICC) за наступними механізмами:

1) ушкодження функції імунних клітин (макрофаги 2 типу > втрата цитопротекторних властивостей ICC (каджалопатія) та гладких м'язів);

2) каджалопатія > зниження скоротливої здатності гладких м'язів і поява їх аритмії;

3) атрофія гладких м'язів > зниження вмісту інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) > втрата ICC [30].

Дефект ICC при діабетичному гастропарезі підтверджується відсутністю та дизморфізмом ICC, зменшенням кількості нервових волокон, фіброзом гладкої мускулатури та патологічними імунними макрофагальними інфільтратами. Гострий гастропарез виникає на тлі раптового підвищення концентрації глюкози крові та супроводжує ДКА [29]. Висока концентрація глюкози в крові сповільнює швидкість пасажу шлункового вмісту [19].

Абдомінальний синдром при кетоацидозі. Поява та посилення абдомінального болю при кетоацидозі свідчить про його прогресування, а приєднання блювоти веде до дегідратації та електолітного дисбалансу [14]. Наразі механізм подразнення очеревини та виникнення болю в животі при кетоацидозі залишається недостатньо вивченим. Xu Q. et al. (2021) наводить декілька теорій виникнення вказаного синдрому:

1) зростання іонів водню в крові подразнює нервові закінчення слизової шлунково-кишкового тракту, що викликає її пошкодження та запалення і, як наслідок - больовий синдром;

2) електролітні розлади, спричинені ацидозом (зниження калію, натрію, хлору), викликають спазм м'язів ШКТ, розширення шлунку та навіть паралітичну кишкову непрохідність;

3) гостра гіперглікемія пригнічує скоротливість жовчного міхура, що зумовлює підвищення тиску в ньому та в жовчних протоках, що веде до появи болю в животі. Головним з тригером абдомінального синдрому вважається ацидоз [37], тому при незначному накопиченні продуктів розпаду (кетоз) такі симптоми переважно відсутні [12].

Поліурія, полідипсія та втрата маси тіла зазвичай передують кетоацидозу, який особливо характерний для дітей (40-75%) [12]. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет І типу у молодих людей та дорослих" (наказ МОЗ України від 29.12.2014 р., № 1021) розрізняють наступні типи клінічного перебігу кетоацидозу: абдомінальний, колаптоїдний, нефротичний, енцефалопатичний [21]. У дослідженні З. П. Ніжинської-Астапенко & М. Власенко (2017) у змішаній віковій групі

пацієнтів (від 9 до 65 років, n=55), у 25,9% дітей спостерігався абдомінальний варіант кетоацидозу [24]. Клінічна картина включала біль в правій підреберній та епігастральній ділянці, що часто набував дифузного характеру. Явища подразнення очеревини кетоновими тілами, наявність ерозивного гастриту та гострого гастропарезу відігравали важливу роль у виникненні абдомінального болю та асоційованого псевдоперитоніту, що супроводжувався ригідністю м'язів передньої черевної стінки та значним зниженням перистальтики. Авторами відмічено ослаблення перистальтики у всіх пацієнтів, а важкий ДКА супроводжувався повною її відсутністю та патологічним шумом плескоту [24].

Абдомінальний синдром при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей. Найпоширенішими гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини у дітей є гострий неспецифічний мезаденіт і гострий апендицит [38].

Гострий мезаденіт - запалення мезентеріальних лімфатичних вузлів, що зазвичай зустрічається в пацієнтів молодшого та старшого шкільного віку та проявляється лихоманкою (38,0-38,5°С), блювотою та розладами стільця. Больовий синдром варіює від легкого дискомфорту при пальпації до вираженого колікоподібного болю, що локалізується переважно в периумбілікальній ділянці та в правій здухвинній ділянці. У близько 25% пацієнтів спостерігаються позитивні симптоми подразнення очеревини, проте справжній дефанс м'язів передньої черевної стінки відсутній. При пальпації визначають основні симптоми мезаденіту:

1) симптом Мак-Фаддена - болючість при пальпації латерального краю правого прямого м'яза живота на 2-4 см нижче від пупка;

2) симптом Клейна - переміщення болю справа наліво при повороті пацієнта на лівий бік (більш характерний для хронічного мезаденіту).

3) симптом Штернберга - болючість при пальпації по ходу прикріплення брижі тонкої кишки (лінія, що сполучає праву клубову та ліву епігастральну ділянку [38].

Дітям шкільного віку у 12-28% випадків хибно виключають наявність гострого апендициту при госпіталізації [4], незважаючи на типову клінічну картину та поширеність патології в цьому віковому періоді. Діагностичні труднощі зумовили потребу в стандартизації схеми огляду та визначення коефіцієнта значимості тих чи інших суб'єктивних та об'єктивних симптомів. Найчастіше користуються шкалою Альварадо-Alvarado scoring system (MANTRELS) та створеною спеціально для пацієнтів дитячого віку Pediatric Appendicitis Score (PAS) [7]. Обидві шкали включають типові знахідки при гострому апендициті: міграція болю з периумбілікальної до правої здухвинної ділянки, локальна болючість в правій здухвинній ділянці, лейкоцитоз за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (?75%), лихоманка (?38?С). Проте, педіатрична шкала PAS особливого значення надає "перкуторній" болючості в правій здухвинній ділянці (2 бали) - непрямому еквіваленту симптому подразнення очеревини (rebound tenderness), що взагалі не винесений в окрему графу - та не відносить лейкоцитоз до одного з вагомих у значимості факторів (1 бал). Такі відмінності визначають особливості перебігу гострого апендициту (ГА) в дитячій популяції. Хоча дана шкала не має переваг для діагностики ГА в молодшій віковій групі до 4 років [4].

Біль є одним з основних характеристик ГА у дітей. Вісцеральний, дифузний біль в епігастральній та периумбілікальній ділянці виникає за наявності патологічного чинника в просвіті апендикса (обструкція фекалітом, гіперплазованим лімфатичним вузлом), що сприяє локальному запаленню та підвищенню внутрішньопросвітного тиску і подразненню механо-та барорецепторів слизової [27]. Прогресування запального процесу та залучення серозної оболонки апендикса (подразнення рецепторів парієтальної очеревини) зумовлює міграцію болю (симптом Волковича-Кохера, англ. migration of the pain). Анатомічні особливості проведення імпульсів від ураженого апендикса до ЦНС зумовлюють виникнення гіперестезії та іррадіації болю. Тобто, характер больового абдомінального синдрому при апендициті - полімодальний і змінюється при прогресуванні запалення до зовнішніх оболонок апендикса й залучення парієтальної очеревини. Локальна болючість у правій здухвинній ділянці патогенетично зумовлена соматопарієтальним компонентом та є однією з найвагоміших елементів об'єктивного обстеження у дітей. Оцінка симптомів подразнення очеревини зазвичай утруднена в дітей молодшого віку [18]. Для визначення залученості парієтальної очеревини в запальний процес користуються непрямими симптомами - кашльовий (англ. Dunphy's sign; чутливість - 95%) [3, 8], дозованої перкусії за Шуринком. Подразнення m.psoas визначають за симптомом Образцова (англ. psoas sign), що свідчить про наявність ГА [3]. Симптом Ровзинга (англ. Rovsing sign) - ще один непрямий показник поширення запального процесу на парієтальний листок очеревини. У дитячій популяції такі симптоми як ослаблення перистальтики, позитивний симптом m.psoas та m.obturator, позитивний симптом Ровзинга є надійними для діагностики ГА [8], [33].

Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі ЦД І типу. Поширеність гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини у дітей з ЦД І типу відповідає такій в загальній популяції, проте одночасна наявність кетоацидозу та ГЗЗ ОЧП у пацієнта взаємообтяжує перебіг обох патологій та зумовлює атипову клінічну картину. Кетоацидоз із абдомінальним синдромом - одна з частих маніфестацій ЦД І типу в дитячій популяції та ускладнень цієї патології [24] на тлі лабільного рівня глюкози крові та незадовільного глікемічного контролю. Відсутність бактеріального тригера при кетоацидозі не виключає наявності лейкоцитозу [24], що помилково

свідчить про ГЗЗ або може бути проявом приєднання вторинної інфекції чи пусковим чинником порушення глікемічного балансу. Ретроспективне дослідження L. Bach et al. (2016) у групі дорослих пацієнтів з ЦД (n=36) виявило достовірно нижчий середній рівень лейкоцитів при госпіталізації -11,9*10^9/л, у порівнянні з контрольною групою без ЦД - 14,2*10^9/л. Перебіг, ускладнений перфорацією, відмічався у 38,9% та 18,5% пацієнтів відповідно [6]. S. H. Tsai et al. (2008) відмічає ускладнений апендицит у 64,8% (46 пацієнтів) з ЦД [35]. Наразі недостатньо даних щодо перебігу гнійно-запальних захворювань на тлі ЦД І типу у дітей. Дослідження серії випадків C. L. Stewart et al. (2014) є найбільшим за обсягом в дитячій популяції (n=18) [34], окремі автори описують нетиповий перебіг гнійно-запальної патології у вигляді клінічних випадків та на тлі коморбідності [29], [31]. C. L. Stewart et al. (2014) зауважують, що клінічний перебіг патології та післяопераційний період протікав типово, за виключенням лихоманки (<38°C у 83,3% пацієнтів при госпіталізації) та з розвитком післяопераційної гіперглікемії у всіх хворих (21,05 ± 0,99 ммоль\л) [34]. Гострий гастропарез, що виникає на тлі кетоацидозу, як результат гіперглікемії, та ослаблення перистальтики, формують хибне уявлення про "міграцію болю" з епігастральної ділянки в нижні відділи живота. Випадки позитивних симптомів подразнення очеревини, відсутності перистальтики, анорексія, нудота та блювота, ускладнюють диференційну діагностику цих патологій клінічними методами, особливо при їх симультанному атиповому перебігу. Наразі оцінка кислотно-основної рівноваги у таких пацієнтів визначає послідовність діагностично-лікувального процесу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Захворюваність на ЦД І типу серед дітей в Україні та світі щороку зростає. Маніфестація ЦД І типу у дітей та молодих дорослих переважно супроводжується гострими ускладненнями (кетоз/кетоацидоз). Абдомінальний біль є типовим клінічним проявом важкого кетоацидозу. Провідне значення в патогенезі больового синдрому належить електролітному дисбалансу (ацидоз), що зумовлений накопиченням проміжних продуктів окиснення жирів. Абдомінальний синдром при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини включає вісцеральний, сомато-парієтальний та іррадіюючий елементи.

Співпадіння піків захворюваності на гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини, що супроводжуються синдромом гострого живота та ЦД І типу в цій популяції потребує подальшого вивчення особливостей патогенезу, клінічного перебігу даних патологій та вибору тактики лікування з подальшою оптимізацією підходів диференційної діагностики цих захворювань і створенням уніфікованого алгоритму ведення таких пацієнтів.

Список посилань - References

[1] Abdominal pain common in hyperglycemic crisis. (2002). *Nursing,* 32(8), 8-32. https://journals.lww.com/nursing/Citation/2002/08000/Abdominal_pain_common_in_hyperglycemic_crisis.33.aspx

[2] Ahuja, W., Kumar, N., Kumar, S., & Rizwan, A. (2019). Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Cureus,* 11(5), e4789. https://doi.org/10.7759/cureus.4789

[3] Alvarado, A. (2018). *Clinical Approach in the Diagnosis of Acute Appendicitis*. In D. V. Garbuzenko (Ed.). Current Issues in the Diagnostics and Treatment of Acute Appendicitis. IntechOpen. DOI: 10.5772/intechopen.75530

[4] Almaramhy, H. H. (2017). Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Italian Journal of Pediatrics,* 43(1), 15. https://doi.org/10.1186/s13052-017-0335-2

[5] Auzanneau, M., Rosenbauer, J., Icks, A., Karges, B., Neu, A., Ziegler, R., … & Holl, R. W. (2020). Hospitalization in Pediatric Diabetes: A Nationwide Analysis of all Admission Causes for Germany in 2015. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 128(9), 615-623. https://doi.org/10.1055/a-0972-1060

[6] Bach, L., Donovan, A., Loggins, W., Thompson, S., & Richmond, B. (2016a). Appendicitis in Diabetics: Predictors of Complications and Their Incidence. *Am Surg.,* 82(8), 753-758. PMID: 27657594

[7] Bello, C. T., Gago, M. F., Fernandes, F., & Oliveira, M. M. (2018). Abdominal Pain in Diabetic Ketoacidosis: Beyond the Obvious. *Journal of Endocrinology and Metabolism,* 8(2-3), 43-46. doi: https://doi.org/10.14740/jem494w

[8] Benabbas, R., Hanna, M., Shah, J., & Sinert, R. (2017). Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.*, 24(5), 523-551. https://doi.org/10.1111/acem.13181

[9] Burcul, I., Arambasic, N., Polic, B., Kovacevic, T., Bartulovic, I., Catipovic Ardalic, T., & Markic, J. (2019). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. *Medicina* (Kaunas), 55(7). https://doi.org/10.3390/medicina55070362

[10] Burekovic, A., Dizdarevic-Bostandzic, A., & Godinjak, A. (2014). Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med Arch.,* 68(3), 163-166. https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.163-166

[11] Dhatariya, K. K., & Vellanki, P. (2017). Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Current Diabetes Reports,* 17(5), 33. https://doi.org/10.1007/s11892-017-0857-4

[12] Doran, H., & P?tra?cu, T. (2018). Acute Abdomen in Diabetic Patients - What Should We Do? *Chirurgia* (Bucur), 113(5), 593-602. https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.593

[13] Hadgu, F. B., Sibhat, G. G., & Gebretsadik, L. G. (2019). Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes in Tigray, Ethiopia: retrospective observational study. *Pediatric Health Med Ther.*, 10, 49-55. https://doi.org/10.2147/phmt.s207165

[14] Halushko, O. A., Babak, S. I., Nedashkivskyi, S. M., & Dyachenko, S. P. (2020). Modern possibilities of infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis. *Infusion & Chemotherapy,* 3, 11-17. https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-11-17

[15] Hijaz, N. M., & Friesen, C. A. (2017). Managing acute abdominal pain in pediatric patients: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther.,* 8, 83-91. https://doi.org/10.2147/

phmt.s120156
[16] Hummel, K., McFann, K. K., Realsen, J., Messer, L. H., Klingensmith, G. J., & Chase, H. P. (2012). The increasing onset of type 1 diabetes in children. *The Journal of pediatrics,* 161(4), 652-7.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.061
[17] Kim, J. S. (2013). Acute abdominal pain in children. Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition, 16(4), 219-224. https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.4.219
[18] Konoplitskyi, V. S., Pohorilyi, V. V., Yakymenko, O. G., & Fomin, O. O. (2020). *Апендицит у дітей: вікові особливості клінічних проявів та епонімічна симптоматика [Acute appendicitis in children: age-related clinical presentation and eponymic symptoms].* Вінниця - Vinnytsia.
[19] Krishnasamy, S., & Abell, T. L. (2018). Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther.,* 9(1), 1-42. https://doi.org/10.1007/s13300-018-0454-9
[20] Listianingrum, L., Patria, S., & Wibowo, T. (2019). Predictive factors of ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus. *Paediatrica Indonesiana,* 59, 169-174. https://doi.org/10.14238/pi59.4.2019.169-74
[21] Ministry of Health of Ukraine. (2014). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29.12.14 № 1021 "Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної високоспеціалізованої) медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих" [Order of the Ministry of Health of Ukraine 29.12.14 № 1021 "Unified clinical protocol of primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary highly specialized) medical care for patients with type 1 diabetes mellitus in young people and adults"].
[22] Naeem, M. A., Al-Alem, H. A., Al-Dubayee, M. S., Al-Juraibah, F. N., Omair, A., Al-Ruwaili, A. S., & Al-Saleh, A. M. (2015). Characteristics of pediatric diabetic ketoacidosis patients in Saudi Arabia. *Saudi medical journal,* 36(1), 20-25. https://doi.org/10.15537/smj.2015.1.9763
[23] National Institute for Health and Care Excellence. (2015). Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. NICE Guideline №18. www.nice.org.uk/guidance/ng18
[24] Nizhynska-Astapenko, Z. P., & Vlasenko M. V. (2017). Особливості перебігу діабетичного кетоацидозу [Specific features of the clinical course of diabetic ketoacidosis]. *Ендокринологія - Endocrinology,* 3(22), 219-227.
[25] Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.,* 157, 107842. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842
[26] Podany, A. B., Tsai, A. Y., & Dillon, P. W. (2017). Acute Appendicitis in Pediatric Patients: An Updated Narrative Review. *J Clin Gastroenterol Treat.,* 3, 042. DOI: 10.23937/2469-584X/1510042
[27] Reust, C. E., & Williams, A. (2016). Acute Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician,* 93(10), 830-836. PMID: 27175718
[28] Ross, A., & LeLeiko, N. S. (2010). Acute abdominal pain. *Pediatr Rev.,* 31(4), 135-144. https://doi.org/10.1542/pir.31-4-135
[29] Roupakias, S., Apostolou, M. I., & Anastasiou, A. (2021). Acute Appendicitis in a Diabetic Child with Salmonella Infection. *Prague Med Rep.,* 122(1), 34-38. https://doi.org/10.14712/23362936.2021.4
[30] Salö, M., Friman, G., Stenström, P., Ohlsson, B., & Arnbjörnsson, E. (2014). Appendicitis in children: evaluation of the pediatric appendicitis score in younger and older children. *Surg Res Pract.,* 2014, 438076. https://doi.org/10.1155/2014/438076
[31] Selbuz, S., & Bulus, A. D. (2020). Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.,* 33(2), 185-190. https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0350
[32] Sharayah, A. M., Hajjaj, N., Osman, R., & Livornese, D. (2019). Gastroparesis in a patient with diabetic ketoacidosis. *Cleve Clin J Med.*, 86(4), 238-239. https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18116
[33] Snyder, M. J., Guthrie, M., & Cagle, S. (2018). Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician,* 98(1), 25-33.
[34] Stewart, C. L., Wood, C. L., & Bealer, J. F. (2014). Characterization of acute appendicitis in diabetic children. *J Pediatr Surg.,* 49(12), 1719-1722. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.003
[35] Tsai, S. H., Hsu, C. W., Chen, S. C., Lin, Y. Y., & Chu, S. J. (2008). Complicated acute appendicitis in diabetic patients. *American Journal of Surgery,* 196(1), 34-39. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.05.042gastropar
[36] Withers, A., & Loveland, J. A. (2019). Narraaphics of paediatric patients presenting with acute appendicitis: A 5-year retrospective review of hospitals served by the Department of Paediatric Surgery at the University of the Witwatersrand. *South African journal of child health,* 13, 69-72. https://doi.org/10.7196/sajch.2019.v13i2.1557
[37] Xu, Q., Hui, C., Xia, L., Chen, M., & Deng, D. (2021). A case of persistent severe abdominal pain caused by type 1 diabetic ketoacidosis. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports,* 19, 100077. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100077
[38] Yudin, O. I., & Veselyy, S. V. (2016). Клінічні прояви, діагностика та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту у дітей (огляд літератури) [Clinical course, diagnosis and treatment of acute non-specific mesenterial lymphadenitis in children (review]. *Неонатологія, хірургія та перинатальна хірургія - Neonatology, surgery and perinatal medicine,* 4(22), 74-80. https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.4.22.2016.11
[39] Zelinska, N. B. (2015). Статистика щодо цукрового діабету серед дитячого населення України (аналіз та прогноз) [Diabetes mellitus statistics among pediatric population in Ukraine (analysis and prognosis]. *Український журнал дитячої ендокринології - Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology,* 3, 8-14.
[40] Zelinska, N. B., & Hloba, Ye. V. (2021). Глікемічний контроль у дітей і молодих дорослих з різними типами цукрового діабету в Україні [Glycemic control in children and young adults with different types of diabetes mellitus in Ukraine]. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія - Clinical endocrinology and endocrine surgery,* 1(73), 7-14. https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-7
[41] Zelinska, N. B., Rudenko, N. H., Hloba, Ye. V., Shevchenko, I. Yu., Kavetska, Yu. S. (2019). Дитяча ендокринологія в Україні у 2018 році [Pediatric endocrinology in Ukraine in 2018]. *Український журнал дитячої ендокринології - Ukrainian Journal of Endocrinology,* 1, 7-15.

ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN WITH INTRAABDOMINAL PURULENT DISEASES AND ACUTE COMPLICATIONS OF TYPE I DIABETES MELLITUS: A NON-SYSTEMATIC REVIEW

Yakymenko O., Suchok S.

Annotation. *The prevalence of type I diabetes mellitus (T1DM) among children in Ukraine reached 9105 patients in 2018 and continues to rise. Differential diagnosis of abdominal pain in ketoacidosis and intraabdominal purulent diseases is an important factor*

contributing to prompt and appropriate management of such patients. We analyzed the prevalence of T1DM in different age groups and specific features of abdominal pain related to its complications and concomitant intraabdominal purulent diseases in childhood in this article. Scientific research for the period from 2008 to 2021 was carried out according to the primary search strategy "type I diabetes mellitus" (T1DM, pediatric, children, prevalence), "ketoacidosis" (ketoacidosis, diabetic ketoacidosis, children), "abdominal pain" (acute abdominal pain, children), "acute appendicitis" (acute appendicitis, pediatric, children) and the combination of AND/OR in the scientometric databases MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science. The leading role in the pathogenesis of pain belongs to electrolyte imbalance (acidosis) arising from the accumulation of intermediate products of fat oxidation. Abdominal pain in intraabdominal purulent diseases includes visceral, somatic parietal, and irradiating elements. The coincidence of onset peaks of intraabdominal purulent diseases, accompanied by acute abdominal pain and T1DM in this population requires the development of a standardized algorithm for the differential diagnosis of these pathologies.
Keywords: *abdominal pain, type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, atypical course, children.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-26
УДК: 616.2-006.04

ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ЯК ПРОБЛЕМА СУЧАСНОСТІ

Фегер О. В.
Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет" (пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: *olga.feger@uzhnu.edu.ua*

Статтю отримано 12 жовтня 2021 р.; прийнято до друку 29 листопада 2021 р.

Анотація. *Злоякісні новоутворення органів дихання (ЗНОД) стали однією з найбільш серйозніших загроз для здоров'я населення. Як для України, так і для інших країн світу це захворювання є не лише медичною, але й соціальною проблемою. Метою дослідження є аналіз літературних джерел щодо надання онкологічної допомоги в Україні та епідеміологічні особливості ЗНОД серед дорослого населення. Матеріалами слугували вітчизняна та зарубіжна наукова література, нормативно-правові документи, а також медико-статистичні дані національного Канцер-реєстру. Методи дослідження: інформаційно-аналітичний, порівняльний контент-аналіз. ЗНОД - це одне з важких захворювань, яке змінює життєвий розклад не лише хворого, але й усієї родини. Близько 70% випадків злоякісних новоутворень (ЗН) легень, трахеї та бронхів діагностують вже з появою симптомів захворювання, коли наявні медіастинальні або віддалені метастази. Як свідчать дані ВООЗ, у структурі захворюваності населення в економічно розвинутих країнах світу вже протягом декількох років позиції лідерів стабільно займають злоякісні новоутворення трахеї, бронхів і легень серед чоловіків та грудної залози у жінок. Тобто, основні проблеми, з яким стикаються провідні країни світу в організації надання зазначеним хворим медичної та фармацевтичної допомоги, можуть з певною мірою припущення розглядатися й в Україні. Надзвичайно важливим питанням щодо ЗНОД є принцип їх ранньої діагностики. Зважаючи на зростання захворюваності на ЗНОД, а особливо внаслідок онкопатології трахеї, бронхів і легень поміж усього населення, значну кількість післяопераційних ускладнень, складність соціальної адаптації, необхідно відмітити поряд з постійним моніторингом і впровадженням нових методик лікування, розробкою нових програм післяопераційної реабілітації, також необхідність розробки оптимізованої моделі надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення органів дихання. Перспективи подальшого розвитку: отримані дані будуть покладені в основу прогнозування ризику виникнення ЗНОД серед населення та виділення контингентів з високим ризиком формування онкологічної патології.*

Ключові слова: *злоякісні новоутворення органів дихання, рак трахеї, бронхів, легень, захворюваність, смертність.*

Вступ

Злоякісні новоутворення органів дихання стали однією з найбільш серйозних загроз для здоров'я населення. Як для України, так і для інших країн світу це захворювання є не лише медичною, але й соціальною проблемою. Це пов'язано із подальшим зростанням захворюваності населення, високою частотою ураження, частою інвалідністю та високою смертністю. Злоякісні новоутворення легень зайняли позицію одного з найбільш частих онкологічних захворювань: щорічно більше 1 мільйона мешканців планети гинуть від раку легень [21].

Протягом останніх п'яти років питома вага основних нозологічних форм злоякісних новоутворень у структурі смертності майже не змінилася. Це може говорити про відсутність ефективних профілактичних заходів і систему ранньої діагностики злоякісних новоутворень серед населення, зокрема, злоякісних новоутворень органів дихання [21].

Фахівці Американського онкологічного товариства та Міжнародного агентства з вивчення раку опублікували дослідження "Глобальна статистика раку 2020", проаналізувавши захворюваність та смертність від 36 видів раку в 185 країнах [16].

На основі опублікованих даних, протягом 2020 року у світі зафіксовано близько 19,3 мільйона нових випадків онкозахворювань і майже 10 мільйонів випадків смерті від онкологічних захворювань. При цьому, відмічаються зміни в статистиці онкозахворювань: рак молочної залози (11,7% від загального числа виявлених нових випадків онкології) перевершив рак легень (11,4%) як вид онкопатології, який діагностується найбільш часто, третю позицію займає колоректальний рак (10%). При цьому рак легень залишається основною причиною смерті від онкозахворювань (18% від загального числа смертей від раку). Також фахівці фіксують велику кількість смертей від раку прямої кишки (9,4%), печінки (8,3%), шлунку (7,7%) і молочної залози (6,9%) [16].

Вчені вважають, що в 2040 році медики діагностуватимуть вже 28,4 мільйона нових випадків раку, що становить на 47 відсотків більше, ніж у 2020 році [16].

Боротьба зі злоякісними новоутвореннями - одна з найважливіших проблем охорони здоров'я України, актуальність якої визначається постійним підвищенням захворюваності населення, труднощами своєчасної діагностики, високою вартістю та складністю лікування, високим рівнем інвалідизації і летальності хворих [4].

Мета дослідження - проаналізувати літературні джерела щодо надання онкологічної допомоги в Україні, а

також епідеміологічні особливості злоякісних новоутворень органів дихання (ЗНОД) серед дорослого населення України.

Матеріали та методи

Матеріалами слугували вітчизняна і зарубіжна наукова література, міжнародні й вітчизняні нормативно-правові документи, медико-статистичні дані національного Канцер-реєстру.

Застосовано такі методи дослідження як інформаційно-аналітичний, порівняльний контент-аналіз.

Результати. Обговорення

Злоякісні новоутворення органів дихання - це одне з важких захворювань, яке змінює життєвий розклад не лише хворого, але й усієї родини. Ця патологія потребує пильної уваги, значних фізичних та емоційних зусиль, економічних витрат з боку самого хворого та його родини, працівників системи охорони здоров'я та суспільства в цілому. Рак гортані в останнє десятиріччя виходить на провідні позиції онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів, за даними Національного канцер-реєстру у 2015 році було зареєстровано 1967 нових випадків раку гортані на Україні [13].

Близько 70% випадків ЗН легень, трахеї та бронхів діагностують вже з появою симптомів захворювання, коли наявні медіастинальні або віддалені метастази. При захворюванні на ЗН легень, трахеї та бронхів, що діагностовано клінічно, 5-річна виживаність хворих становить 10-16%. Разом з тим, при виявленні захворювання на ранніх стадіях, коли ще можливе повне видалення новоутворення, прогноз значно кращий, і тоді 5-річна виживаність може бути більшою за 70% [17].

Розвиток раку легень, трахеї та бронхів близько 60-80% зумовлений факторами ризику зовнішнього середовища і лише на 20% - генетичними факторами. Вивчення факторів ризику зовнішнього середовища та їх ролі у виникненні ЗН легень, трахеї та бронхів розпочалося у 30-40-ті роки XX століття. Потенційний контингент хворих - люди літнього віку, однак, захворювання може виникати і у молодих людей, але рідше. Водночас важливу роль відіграє наявність онкопатології серед близьких родичів, з різною частотою ураження чоловіків і жінок. Що вищий вплив факторів ризику зовнішнього середовища, тим менше значення інтенсивності впливу генетичного фактору в розвитку захворювання. Обтяжена спадковість виявляється у близько 25-27% хворих на рак трахеї, бронхів та легень [12]. Серед основних етіологічних чинників раку гортані виділяють паління, шкідливі чинники навколишнього середовища, інфікування папілома-вірусом. Відмічається прогресивна тенденція до зростання захворюваності на ЗН гортані, що спонукає до пошуку нових методик лікування та післяопераційної реабілітації [13].

Рак виникає в результаті трансформації нормальних клітин в пухлинні в рамках багатоетапного процесу, в ході якого передракове ураження зазвичай переходить у злоякісну пухлину. Ці зміни відбуваються в результаті взаємодії між генетичними факторами та трьома категоріями зовнішніх факторів, до яких відносяться:

- фізичні канцерогени (ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання);
- хімічні канцерогени (азбест, компоненти тютюнового диму, афлатоксини (у вигляді шкідливих домішок у складі харчових продуктів), миш'як (у вигляді шкідливої домішки в складі питної води);
- біологічні канцерогени (інфекції, викликані деякими вірусами, бактеріями або паразитами).

ВООЗ в особі створеного за її ініціативою Міжнародного агентства з вивчення раку (МАВР) займається класифікацією канцерогенних чинників [8].

З віком ризик захворіти на ЗН різко зростає, що найбільш імовірно пов'язано з накопиченням факторів ризику розвитку ЗН. Загалом, наявність факторів ризику сприяють тенденції до зниження ефективності механізмів клітинної репарації у міру старіння людини [20].

До факторів ризику розвитку ЗН відносять тютюнопаління, вживання алкоголю, нездорове харчування, низький рівень фізичної активності та забруднення повітря [20].

На думку учасників парламентських слухань, впровадження заходів з профілактики та ранньої діагностики найбільш розповсюджених видів злоякісних новоутворень дозволить суттєво підвищити рівень раннього виявлення таких захворювань та заощадити бюджетні кошти шляхом попередження виникнення занедбаних форм раку, вартість лікування яких є вкрай високою та обтяжливою для бюджету. Однак необхідно, щоб такі заходи набули статусу обов'язкових для населення та були систематизовані певним чином (з визначенням видів, методів та періодичності проведення, типів скринінгу для різних вікових груп населення, осіб з груп ризику тощо) з метою забезпечення їх ефективності [11].

У світі широко відомий успішний досвід реалізації програм з ранньої діагностики онкологічних захворювань, які дозволяють виявити багато форм раку на ранніх стадіях і успішно його лікувати. Методологія скринінгу для ранньої діагностики раку починається з простого обстеження, лабораторних і рентгенівських досліджень, які, у разі необхідності, можуть доповнюватися більш складними інструментальними або лабораторними дослідженнями. Значну роль в організації такої діагностики у розвинених країнах відіграють лікарі первинної ланки медичної допомоги. Також успішній організації онкоскринінгу сприяє проведення урядами держав широких інформаційних кампаній з метою підвищення обізнаності населення щодо проблем раку, ефективності його ранньої діагностики тощо [11].

Особлива медико-соціальна значущість ЗН зумовила створення державної системи організації онкологічної допомоги населенню.

В основі організації онкологічної допомоги полягає

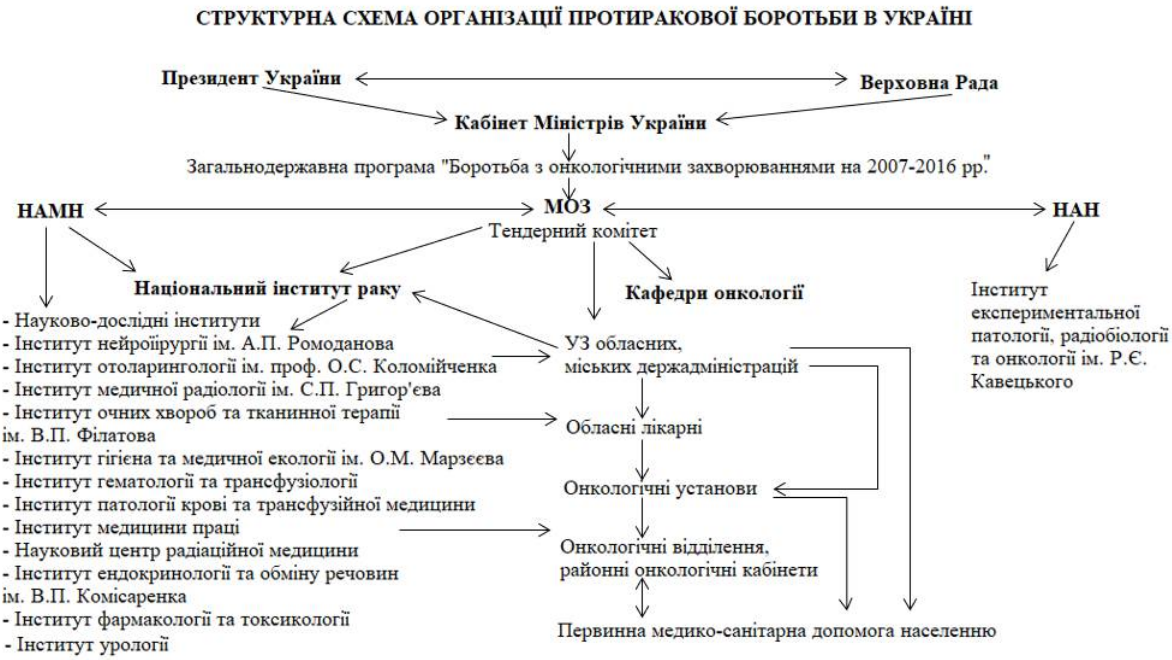


Рис. 1. Структурна схема організації протиракової боротьби в Україні.

принцип диспансеризації, що передбачає активне динамічне спостереження за станом здоров'я хворих, надання їм необхідної лікувально-діагностичної допомоги (рис. 1). На даний час система протипухлинної боротьби в Україні представлена закладами різного ієрархічного рівня і функціонального призначення [4].

Всесвітня асамблея охорони здоров'я у 2017 році ухвалила резолюцію "Профілактика раку і боротьба з ним в контексті комплексного підходу" (WHA70.12), в якій міжнародні організації закликали уряди, національні системи охорони здоров'я та Всесвітню організацію охорони здоров'я (ВООЗ) до прискорення комплексу дій, які спрямовані на досягнення цілей, що зазначені у "Порядку денному у сфері сталого розвитку на період до 2030 року", який був прийнятий резолюцією A/70/L.1 Генеральної асамблеї ООН 25 вересня 2015 року, щодо зниження рівнів передчасної смертності від злоякісних новоутворень. Однією з ключових тез цієї резолюції став заклик до країн щодо розробки норм та інструментів для управління плануванням і здійсненням заходів у сфері профілактики, ранньої діагностики, скринінгу, лікування раку, а також паліативної допомоги людям після закінчення лікування, в тому числі онкохворим дітям [2, 11, 15].

Фахівці визнають те, що багато видів раку є виліковними і чим раніше встановлено діагноз захворювання, тим більш успішним є лікування та сприятливішим прогноз. За даними ВООЗ, середня виживаність при ЗН I стадії становить 93%, II стадії - 75%, III стадії - 55% і IV стадії - лише 13% [11].

Дані Національного канцер-реєстру свідчать про те, що рівень ранньої діагностики злоякісних новоутворень в Україні не відповідає реальним потребам і сучасним вимогам, оскільки у кожного третього-четвертого пацієнта діагноз онкологічного захворювання встановлюється на термінальній стадії хвороби, що зумовлює високу летальність населення [11].

Спеціалісти Європейського регіонального бюро ВООЗ у 2013 році встановили, що на 2020 рік [19], виділена градація причин смерті:

1. ішемічна хвороба серця;
2. порушення мозкового кровообігу, включно з інсультом;
3. хронічні обструктивні захворювання легень;
4. інфекції нижніх дихальних шляхів;
5. рак легень, трахеї і бронхів.

Аналогічно, у 2018 році ЗН легень лідирували у структурі захворюваності та смертності від злоякісних новоутворень в усьому світі. Прогнозується, що до 2035 р. смертність від ЗН легень сягне до 3 млн осіб на рік. Лідером за захворюваністю, станом на 2018 рік, були Центральна та Східна Європа (53,5 випадків на 100 тис. населення) [8].

Згідно з даними Американської протиракової спільноти (American Cancer Society), 5-річна виживаність хворих на ЗН трахеї, бронхів та легень безпосередньо залежить від стадії захворювання. Так, при IA1 стадії недрібноклітинного раку легень 5 років проживають 92,0% пацієнтів, IA2 - 83,0%, IA3 - 77,0%, при IIA стадії цей показник становить 60,0%, а при IIB стадії - 53,0%. При III стадії відмічається значне зниження 5-річної виживаності: IIIA - 36,0%, IIIB - 26,0%, IIIC - 13,0%. Тенденція до зниження показників відмічається і при IV стадії ЗН трахеї, бронхів та легень (10,0% - IVA, менше 1,0% -

при IVB стадії) [1].

Згідно з даними ВООЗ у 2020 році смертність від раку трахеї, бронхів і легень зросла з 1,2 млн до 1,8 млн і зараз посідає 6 місце серед провідних причин смерті. У країнах із середнім рівнем доходу спостерігається помітне зростання смертності від ЗН легень [19].

Захворюваність на ЗН трахеї, бронхів і легень зростає у всьому світі [7]. Рівень раку легень у різних країнах різний, за рахунок географічних відмінностей, тютюнопаління й якості повітря [18]. Онкопатологія легень у жінок стала також більш поширеною у розвинених країнах світу і більшою мірою пов'язана з палінням цигарок. Наприклад, захворюваність на ЗН легень поміж жінок у Європі зростала протягом більшої частини XXI століття і у 2017 році вперше перевищила рівень смертності від раку молочної залози - 14,6 смертей від раку легень на 100 000 осіб проти 14,0 на 100 000 випадків раку молочної залози [9]. У деяких регіонах, особливо в Азії, забруднене повітря в приміщенні та професійне опромінення відіграють значну роль у ЗН легень у жінок. Подібно до США, існують значні географічні й етнічні відмінності у захворюваності та смертності від раку легень у регіонах. Країни з вищим доходом покращили показники виживання, порівняно зі країнами з низьким рівнем доходу [18]. У 2010 році P. Boyle et al. (2010) у свої праці "The epidemiology of lung cancer" [6] виразили особливе занепокоєння щодо майбутнього країн, де відмічається зростання споживання цигарок. Наприклад, у таких країнах, як Китай, де 65% чоловіків починають палити з середини 20-ти років, передвіщається епідемія раку легень протягом наступних кількох десятиліть.

За даними 2020 року (GLOBOCAN 2020), отриманих Міжнародним агентством з дослідження раку, в усьому світі зафіксовано 19,3 млн нових випадків ЗН (18,1 млн без урахування немеланомного раку шкіри) і майже 10 мільйонів смертей від ЗН (9,9 млн без урахування немеланомного раку шкіри). Близько 2,3 млн нових випадків (11,7%) припадає на ЗН молочної залози, наступними є ЗН легень, трахеї та бронхів (11,4%), колоректальний рак (10,0%), ЗН простати (7,3%) та ЗН шлунку (5,6%). Провідною причиною у структурі смертності від ЗН у світі залишаються ЗН легень, трахеї та бронхів - 1,8 млн смертей (18%), за ним йдуть колоректальний рак (9,4%), печінка (8,3%), шлунок (7,7%) та рак молочної залози у жінок (6,9%) [16].

Очікується, що у 2040 році частка ЗН становитиме 28,4 мільйона випадків, що на 47% більше, ніж у 2020 році, при цьому більший приріст у країнах з перехідною економікою (від 64% до 95%) порівняно з розвиненими країнами (від 32% до 56%) через демографічні зміни, хоча це може ще більше посилитися за рахунок збільшення факторів ризику, що пов'язані з глобалізацією й економікою, що розвивається [16].

При аналізі онкопрофілю населення України можна стверджувати про наявність спільних його характеристик з провідними країнами світу. Як свідчать дані ВООЗ, у структурі захворюваності населення у економічно розвинутих країнах світу вже протягом декількох років позиції - лідерів стабільно займають ЗН трахеї, бронхів та легень серед чоловіків та грудної залоза у жінок. Тобто, основні проблеми, з яким стикаються провідні країни світу в організації надання зазначеним хворим медичної та фармацевтичної допомоги можуть з певною мірою припущення розглядатися й в Україні. Однією із важливіших проблем у цьому напрямку є ранняя профілактика зазначених патологій, а також регулювання доступності лікарських препаратів, особливо протипухлинної дії, які використовуються у патогенетичному лікуванні цих груп хворих [15].

Моніторинг онкоепідеміологічної ситуації є важливою складовою в організації ефективної протиракової боротьби у будь-якій країні. Вже протягом декількох років найактуальнішими для обох статей у структурі захворюваності та смертності населення від ЗН серед усіх ЗН є рак трахеї, бронхів і легені (у чоловіків - 15,0% від загальної кількості тих осіб, що захворіли на ЗН), а у жінок ЗН трахеї, бронхів та легень фігурують на 10 позиції серед усіх ЗН і становлять 3,7%. У порівнянні з даними 2017-2018 рр. в Україні намітилась тенденція до незначного збільшення кількості людей, які захворіли на ЗН з одночасним зменшенням рівня смертності [14].

Згідно з даними 2019-2020 рр. питома вага ЗН трахеї, бронхів і легень у чоловіків становить 15,3% у структурі захворюваності та 22,1% - у структурі смертності, у жінок - 3,6% та 6,6% відповідно [8].

ЗН трахеї, бронхів і легень переважають у віковій категорії 30-54 роки серед чоловіків (12,3%), серед чоловіків вікової категорії 55-74 роки структуроутворювальним фактором захворюваності залишаються ЗН легені (17,3%). У віковій групі 75+ років серед чоловіків превалює рак передміхурової залози (19,2%), немеланомних ЗН шкіри (16,0%) та рак трахеї, бронхів і легень знаходиться на третій позиції (12,7%) [3].

У чоловіків віком 30-54 роки провідну роль як причина смерті відіграють ЗН легені (17,8%), у жінок цього віку переважає смертність від ЗН репродуктивних органів і менш частими причинами смерті у цьому віці є рак шлунку (6,1%) та легень (5,3%). У чоловіків вікової категорії 55-74 років як причина смерті превалює також ЗН трахеї, бронхів і легень (24,8%), найбільше жінок цього віку помирає від раку грудної залози (20,6%), тоді як від ЗН трахеї, бронхів і легень - 6,9% [3].

У чоловіків старечого віку 75+ років перше місце як причина смерті посідає рак передміхурової залози (19,5%), друге - легені (18,0%), Структура смертності жінок цієї вікової категорії майже не змінюється: найчастіше спричиняють смерть ЗН грудної залози (18,1%), колоректальні раки (18,7%), рак шлунку (9,3%), а місце ЗН легень у першій п'ятірці займає ЗН підшлункової залози (7,7%) [3].

Згідно з дослідженням, яке було проведено в Тайвані, встановлено, що пацієнти з хронічним бронхітом, у

яких розвинувся рак легень, мали найнижчий показник загальної виживаності протягом одного (45%), п'яти (28,6%) і десяти років (26,2%) після діагностування раку легень. Поміж пацієнтів із раком легень із нелегеневими супутніми захворюваннями найнижчі показники загальної виживаності через рік (47,9%), п'ять (30,5%) і десять (28,2%) років після діагностування раку легень виявилися у пацієнтів із гіпертонією. Наявність супутніх захворювань мала зв'язок із ранньою діагностикою раку легень [5].

Згідно з офіційними даними ВООЗ та Американського онкологічного товариства у 2019 році, а також наданою актуальною інформацією про частоту, смертність та очікувану тривалість життя від 15 основних видів раку у всьому світі, загалом ЗН є найвищим клінічним, соціальним та економічним тягарем з точки зору причин життя з поправкою на інвалідність (DALY) поміж усіх захворювань людини. Загальний ризик розвитку раку від 0 до 74 років становить 20,2% (22,4% у чоловіків і 18,2% у жінок відповідно). Загалом у 2018 році було діагностовано 18 мільйонів нових випадків захворювання, найчастішими з яких є рак легень (2,09 мільйона випадків), молочної залози (2,09 мільйона випадків) та простати (1,28 млн випадків). Щодо смертності, то рак є другою причиною смерті у світі (8,97 млн. смертей) після ішемічної хвороби серця, але, ймовірно, стане першою у 2060 р. (~ 18,63 млн смертей). Легені, печінка та шлунок є трьома найбільш смертельними онколого-уразливих органів у загальній популяції, тоді як рак легень та молочної залози є провідними причинами онкологічної смертності у чоловіків і жінок відповідно [10].

Автори дослідження Global Cancer Statistics 2020 відзначають: "Рак вважається основною причиною смерті та серйозною перешкодою для збільшення тривалості життя в будь-якій країні. Це частково відображає помітне зниження показників смертності від інсульту та ішемічної хвороби серця" [16].

Аналіз результатів дослідження [15] показав, що онкопрофіль населення України має спільні його характеристики з провідними країнами світу. Як свідчать дані ВООЗ, у структурі захворюваності населення у економічно розвинутих країнах світу вже протягом декількох років позиції лідерів стабільно займають ЗН трахеї, бронхів і легень серед чоловіків і грудної залози у жінок. Тобто, основні проблеми, з яким стикаються провідні країни світу в організації надання зазначеним хворим медичної та фармацевтичної допомоги можуть, з певною мірою припущення, розглядатися й в Україні. Однією із важливіших проблем у цьому напрямку є рання профілактика зазначених патологій, а також регулювання доступності лікарських препаратів, особливо протипухлинної дії, які використовуються у патогенетичному лікуванні цих груп хворих. Фінансовий тягар, якій пов'язаний з втратою працездатного населення у наслідок ЗН для Україні є обтяжливим. Тому доступність препаратів, які мають важливе медико-фармацевтичне значення у лікуванні зазначених груп хворих постає як пріоритетний напрямок в організації надання їм ефективних послуг в національних системах охорони здоров'я [15].

Зусилля зі створення стійкої інфраструктури для поширення заходів з профілактики раку та надання онкологічної допомоги в країнах з перехідною економікою мають вирішальне значення для глобального контролю раку [16].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Надзвичайно важливим питанням щодо ЗНОД є принцип їх ранньої діагностики. Так як основними причинами несвоєчасної діагностики ЗНОД є пізнє звернення пацієнтів за медичною допомогою, а також відсутність онконастороженості у практикуючих спеціалістів, неефективне лікування передракових захворювань - зумовлює актуальність проблеми.

2. Зважаючи на зростання захворюваності на ЗНОД, а особливо внаслідок онкопатології трахеї, бронхів і легень поміж усього населення, значну кількість післяопераційних ускладнень, складність соціальної адаптації, необхідно відмітити поряд з постійним моніторингом та впровадженням нових методик лікування, поряд з розробкою нових програм післяопераційної реабілітації також необхідність розробки оптимізованої моделі надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутворення органів дихання.

Отримані дані будуть покладені в основу прогнозування ризику виникнення раку легень серед населення та виділення контингентів з високим ризиком формування онкологічної патології.

Список посилань - References

[1] Cancer in Ukraine, 2015-2016 (№ 18). (2017). National Cancer Registry of Ukraine. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm

[2] Cancer in Ukraine, 2018-2019 pp (№ 21). (2019). National Cancer Registry of Ukraine. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/PDF/vstup.pdf

[3] Cancer in Ukraine, 2019-2020 pp (№ 22). (2020). National Cancer Registry of Ukraine http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/03-08-vstup.pdf

[4] Compendium. (2021, August 12). Організація онкологічної допомоги. Основи профілактики злоякісних новоутворень [Organization of oncological care. Basics of prevention of malignant neoplasms]. https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/onkologiya/rozdil-nbsp-2-organizatsiya-onkologichnoyi-dopomogi/

[5] Dima, S., Chen, K. H., Wang, K. J., Wang, K. M., & Teng, N. C. (2018). Effect of Comorbidity on Lung Cancer Diagnosis Timing and Mortality: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *BioMed Research International,* 2018, 1-9. https://doi.org/10.1155/2018/1252897

[6] Doll, R. (2010). Evolution of knowledge of the smoking epidemic. (p. 1-12). In Boyle, P., Gray, N., Henningfield, J., Seffrin, J., & Zatonski W. (Ed.). *Tobacco: Science, policy and public health.* https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199566655.003.0001

[7] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., … & Bray, F. (2013). IARC Publications Website - GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. World Health Organization. https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012

[8] Kolesnik, O. P., Shevchenko, A. I., Kajoyan, A. V., Kuzmenko, V. O., Kabakov, A. O., & Mikhailov, V. V. (2018). Роль неоад'ювантної та ад'ювантної хіміотерапії у лікуванні хворих на рак легені (огляд літератури) [The role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in the treatment of lung cancer patients (literature review)]. *Клиническая онкология - Clinical Oncology,* 2(30), 107-110.

[9] Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., Boffetta, P., Levi, F., La Vecchia, C., & Negri, E. (2017). European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Annals of Oncology,* 28(5), 1117-1123. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx033

[10] Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health,* 9(4), 217. https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001

[11] Official web portal of the Parliament of Ukraine (2020, September 2). Про Рекомендації парламентських слухань на тему: "Організація протиракової боротьби в Україні. Проблеми та шляхи їх вирішення" [On the Recommendations of the Parliamentary Hearings on the topic: "Organization of the fight against cancer in Ukraine. Problems and ways to solve them"]. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/862-20#Text

[12] Ohniev, V. A., & Zinchuk, A. M. (2015). Визначення чинників, що впливають на розвиток раку легень, та сили їх впливу на організм людини [Determining the factors influencing the development of lung cancer and the strength of their impact on the human body]. *Вісник соціальної гігієни та Організації Охорони Здоров'я України - Bulletin of Social Hygiene and Health Organization of Ukraine,* 2(64), 36-40.

[13] Oliseenko, D. V., Vynnychenko, I. O., & Kurochkin, A. V. (2017). Рак гортані: сучасні погляди на лікування та післяопераційну реабілітацію [Laryngeal cancer: modern views on treatment and postoperative rehabilitation]. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: зб. тез доп. V міжнар.наук.-практ. конф.студентів та молодих вчених* (м. Суми, 20-21 квітня 201 р.). (с. 336) [*Current Issues of Theoretical and Clinical Medicine: collection of abstracts of the V International scientific-practical conference of students and young scientists.* (Sumy, April 20-21, 2017). (p. 336)]. Суми: СумДУ - Sumy: SSU. http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/58133

[14] Panfilova, G. L., & Bohdan, N. S. (2020, November). Аналіз сучасного онкоепідеміологічного профілю населення України [Analysis of the current onco-epidemiological profile of the population of Ukraine]. В І*ІІ Науково-практична internet-конференція з міжнародною участю "Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція" [In III Scientific and practical internet-conference with international participation "Mechanisms of development of pathological processes and diseases and their pharmacological correction"].* Харків, Україна - Kharkiv, Ukraine.

[15] Pulny, Yu. P., & Panfilova, G. L. (2021). Дослідження онкопрофілю населення україни за даними Національного канцер-реєстру [Research on the cancer profile of the population of Ukraine according to the National Cancer Registry]. *Міжнародний науковий журнал "Грааль науки" - International Scientific Journal "Grail of Science",* 1. https://doi.org/10.36074/grail-of-science.19.02.2021.101

[16] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians,* 71(3), 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660

[17] Siegel, R., Ma, J., Zou Z., & Jemal, A. (2014). Cancer Statistics. *CA: A Cancer Jornal for Clinicians,* 64, 9-20.

[18] Torre, L. A., Siegel, R. L., & Jemal, A. (2015). Lung Cancer Statistics. Lung Cancer and Personalized Medicine, 893, 1-19. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1

[19] World Health Organization. (2020, December 9). 10 ведущих причин смерти в мире [Top 10 causes of death in the world]. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

[20] World Health Organization. (2021, September 21). Рак [Cancer]. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer

[21] Zinchuk, A. M., & Zinchuk, O. G. (2015). Шляхи оптимізації моделі раннього виявлення раку легень серед населення [Ways to optimize the model of early detection of lung cancer among the population]. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи, Матеріали ІІ міжнародної науково-практичної інтернет-конференції [Social pharmacy: status, problems and prospects: materials of the II international scientific-practical Internet conference].* Харків, Україна - Kharkiv, Ukraine.

MALIGNANT NEOPLASMS OF THE RESPIRATORY SYSTEM AS A PROBLEM OF NOWADAYS

Feger O.

Annotation. *Respiratory malignancies (RM) have become one of the most serious threats to public health. For both Ukraine and other countries, this disease is not only a medical but also a social problem. The aim of the study is to analyze the literature on the provision of cancer care in Ukraine and the epidemiological features of RM among the adult population. The materials were domestic and foreign scientific literature, legal documents, as well as medical and statistical data of the National Cancer Registry. Research methods: information-analytical, comparative content analysis. RM is one of the serious diseases that changes the life schedule not only of the patient, but also of the whole family. About 70% of cases of malignant neoplasms (MN) of the lungs, trachea and bronchi are diagnosed with the onset of symptoms, when there are mediastinal or distant metastases. According to the WHO, in the structure of morbidity in the economically developed countries of the world for several years the leading position is occupied by malignant neoplasms of the trachea, bronchi and lungs among men and breast cancer in women. That is, the main problems faced by the world's leading countries in the organization of medical and pharmaceutical care for these patients may to some extent be considered in Ukraine. An extremely important issue for RM is the principle of their early diagnosis. Given the growing incidence of RM, and especially due to oncopathology of the trachea, bronchi and lungs among the general population, a significant number of postoperative complications, the complexity of social adaptation, should be noted along with constant monitoring and implementation of new treatments, development of new postoperative rehabilitation programs. development of an optimized model of medical care for patients with malignant respiratory tumors. Prospects for further development: the obtained data will be used as a basis for forecasting the risk of RM among the population and the allocation of contingents with a high risk of cancer.*

Keywords: *malignant neoplasms of the respiratory system, cancer of the trachea, bronchi, lungs, morbidity, mortality.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-27
УДК: 577.124. 616-006

АБЕРАНТНЕ ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Нетроніна О. В., Маслак Г. С., Бондаренко О. С., Черноусова Н. М., Абраімова О. Є.
Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:
e-mail: *netronina.olga@gmail.com*

Статтю отримано 10 січня 2022 р.; прийнято до друку 04 лютого 2022 р.

Анотація. *На території України спостерігається зростання кількості онкологічних захворювань центральної нервової системи. Онкологічні процеси супроводжують порушення процесів глікозилювання зміною конфігурації вуглеводної частини глікокон'югатів. Глікозилювання білків є посттрансляційною модифікацією, яка впливає на більше половини всіх відомих білків. Глікани, ковалентно зв'язані з біомолекулами, модулюють свої функції як прямими взаємодіями, такими як розпізнавання гліканових структур партнерами по зв'язуванню, так і непрямими механізмами, які сприяють контролю конформації, стабільності й обміну білків. Метою цього огляду було обговорення аберантного глікозилювання, пов'язаного з раком мозку. Для цього було використано 42 джерела з основних баз даних (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar) за 2016-2022 рр. Змінене сіалілювання та фукозилування N- та O- гліканів відіграють певну роль у розвитку та прогресуванні раку мозку. Глікани впливають на різноманітні аспекти розвитку тканин, зберігаючи в собі велику кількість біохімічної інформації, яка може бути використана для відкриття нових біомаркерів. Розробка універсальних і точних глікоаналітичних платформ має вирішальне значення для надання науковому співтовариству надійних інструментів для розкриття біохімічної інформації, кодованої гліканами.*

Ключові слова: *глікозилювання, глікани, пухлини головного мозку.*

Вступ

Порушення клітинного метаболізму є однією з ознак раку та відіграє ключову роль у сприянні розвитку онкологічного процесу, підтримці росту пухлини та покращенні їх резистентності до хіміотерапії. Метаболічні зміни обміну глюкози, жирних кислот і анаплеротичних амінокислот пов'язують із злоякісною трансформацією та резистентністю до ліків при раку мозку. Нещодавні дослідження показали, що "метаболічні фенотипи" мають великий потенціал для розробки нових терапевтичних засобів і моніторингу відповіді на лікування пухлин головного мозку [23].

Термін "пухлини головного мозку" відноситься до змішаної групи новоутворень, що походять із внутрішньочерепних тканин і мозкових оболонок зі ступенями злоякісності від доброякісних до агресивних. Кожен тип пухлини має свою власну біологію, лікування та прогноз, і кожен, ймовірно, спричинений різними факторами ризику. Навіть "доброякісні" пухлини можуть бути смертельними через їх розташування в головному мозку, їхню здатність до локальної інфільтрації та їхню схильність до злоякісності [3].

Глікани є основними структурними блоками життя, опосередковуючи різні взаємодії між клітинами, клітинами та позаклітинним матриксом, між клітинами та патогенами [1, 30]. У всіх еукаріотів апарат Гольджі є основним місцем глікозилювання різних білків і ліпідів клітинної поверхні, які разом утворюють глікокалікс, цукрове "екранування" на плазматичній мембрані всіх еукаріотичних клітин [8, 9]. В апараті Гольджі та інших органелах, де також утворюються деякі глікани, їх біосинтез контролюється спеціальними ферментами, глікозилтрансферазами, які додають певні залишки цукру до зростаючих гліканових ланцюгів у точному порядку та типу зв'язку. Через це глікани клітинної поверхні являють собою не випадкові полімери цукрів, а швидше різноманітний набір, який може бути специфічним як для клітин, так і для глікопротеїнів та гліколіпідів. Частково це пов'язано з програмами транскрипції, які регулюють рівні ферментів глікозилювання в комплексі Гольджі та може визначатися факторами навколишнього середовища, такими як pH та окиснювально-відновний стан клітини, що необхідні для підтримки гомеостазу Гольджі та спільного функціонування [11, 23].

Метою огляду було систематизувати та проаналізувати літературні дані щодо структури та функцій гліканів та їх ролі в розвитку онкологічних процесів головного мозку для розробки подальших досліджень.

Матеріали та методи

Для аналізу інформації були використані бази даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, посилаючись у переважній більшості на публікації, опубліковані з 2016 по січень 2022 року включно.

Результати. Обговорення

Глікозилювання є формою котрансляційної та посттрансляційної модифікації. Продукти глікозилювання беруть участь у ряді процесів, а саме у канцерогенезі, включаючи регуляцію факторів росту та рецепторів фактора росту, адгезію клітин, а також модуляцію імунної системи і захворювання нервової системи. Глікозилювання відноситься до ферментно-спрямованої сайт-специфічної реакції, в якій вуглевод, який діє як донор глікозилу, приєднується до гідроксильної або іншої функціональ-

ної групи іншої молекули (акцептора глікозилу, такого як білки, ліпіди або інші органічні молекули). Хоча цей процес найчастіше зустрічається в ендоплазматичному ретикулумі або в апараті Гольджі, він також може протікати в цитоплазмі та ядрі. Глікозилювання в цитоплазмі може призвести до швидких змін клітинної сигналізації. Відомо, що більшість секретованих білків і білків клітинної поверхні посттрансляційно модифікуються саме шляхом глікозилювання, включаючи рецептори тирозинкінази та інтегрини, а структура їх олігосахаридів визначає біологічну функцію цих молекул [13].

Визначаючись характером зв'язку з агліконом, основні класи гліканів в еукаріотичних клітинах включають *N*-глікани, *O*-глікани, глікосфінголіпіди або гліколіпіди та протеоглікани. При онкологічному процесі часто зустрічаються аномалії глікозилювання білків, які можуть бути ознакою канцерогенезу та метастазування раку. Зміни вмикають в експресії генів ферменти, які регулюють біосинтез гліканів та їх постсинтетичну модифікацію [31]. При пухлинах головного мозку також виникають модифікації *N*- та *O*-гліканів, інтегринів та рецепторних тирозинкіназ і змінених глікопротеїнів, що містять сіалову кислоту. N-глікани, що включають ковалентне з'єднання олігосахариду із залишком аспарагіну поліпептидного ланцюга, беруть участь у кількох важливих біологічних процесах, включаючи згортання та олігомеризацію білків, сортування білків у суб- або позаклітинний простір та взаємодію між клітинами [24].

Глікозилювання відіграє ключову роль у розвитку мозку, його фізіології та функцій, включаючи регуляцію синаптичних процесів і нервової збудливості [20, 36]. У мозку нейрони, олігодендроцити та астроцити розвиваються з нервових стовбурових клітин, це процес прямо залежить від молекул їх клітинної поверхні та міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій за участю гліканів [38]. Тому порушення регуляції глікозилювання може призвести до розвитку неврологічних розладів. Наприклад, *N*-глікозилювання бере участь у розвитку нервової системи людини та впливає майже на всі функції нейронів, включаючи підтримку мембранного потенціалу спокою, активацію аксонів і вивільнення синаптичних везикул. *O*-глікозилювання також регулює функції білків у мозку і значно впливає на нейропротекцію, функцію пам'яті та нейронну передачу сигналів. Порушення біосинтезу глікокон'югатів через змінене *N*- або *O*-глікозилювання може спричинити кілька неврологічних захворювань, включаючи атрофію мозочка, інсульт, епілепсію, нейропатію, затримку розвитку, параліч і тремор [40]. Аналіз посмертних зразків мозку показує, що люди з шизофренією мають аберантне глікозилювання [29]. Порушене регулювання фукозилювання та сіалювання як *N*-, так і *O*-гліканів також відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні раку мозку [31]. Злоякісна трансформація супроводжується диференційованою експресією багатьох компонентів механізму глікозилювання [4, 25].

Типові пухлинно-асоційовані глікани виникають внаслідок неповного глікозилювання, що призводить до утворення усічених гліканів, або глікозилювання de novo, таких як сіалільовані антигени Льюїса. Аберантне глікозилювання при злоякісній трансформації сприяє агресивній поведінці пухлини через змінені функції білка та взаємодії між клітинами. Добре відомі патологічні процеси, які сприяють прогресуванню пухлини через зміни структури їх глікопротеїнів. Це призводить до збільшення активності фактора росту, порушення адгезії клітини-клітини завдяки наявності аберантних глікоформ Е-кадгерину. Ці форми сприяють інвазії пухлинних клітин, і утворенню метастазів через асоційовані з пухлиною N-зв'язані глікани (антигени Льюїса), які утворюють ліганди для селектинів [41]. Є дослідження, які показують що пухлиноасоційовані зміни гліканів підвищують агресивність цього захворювання, запускаючи протизапальні сигнальні ланцюги в імунних клітинах, що інфільтрують пухлину [16]. Пухлиноасоційовані глікани, які впливають на імунну систему, включають сіалові кислоти, (сіалільовані) антигени Льюїса, ліганди галектину та усічені *O*-пов'язані глікани, такі як антиген *Tn* або його сіалільована версія (*sTn*), отримали назву як раковий "глікокод" [27].

Сіалові кислоти є моносахаридами, які зазвичай спостерігаються як кінцеві залишки глікопротеїнових олігосахаридних ланцюгів. Нервова тканина є органом з найбільш високим рівнем експресії сіалових кислот [15]. Сіалові кислоти беруть участь у ряді біологічних процесів, таких як імунна модуляція та адгезія клітин, і зв'язують білки, такі як селектини та лектини. Негативно заряджені залишки сіалових кислот на поверхні клітин здатні впливати на пухлинний генез, зменшуючи адгезію клітин, що може призвести до збільшення рухливості ракових клітин і збільшення метастатичного потенціалу. Численні дослідження показують підвищення рівню сіальованості глікопротеїнів в злоякісних клітинах [35]. Епітопи сіалової кислоти на клітинній поверхні мають здатність маскувати антигенні ділянки, запобігаючи розпізнаванню чужорідних або ракових клітин імунною системою. Прикладом такого маскування є зв'язування сіалових кислот пухлинних клітин із *Siglec7* на *NK*-клітинах, що запобігає імунному розпізнаванню ракових клітин *NK*-клітинами [7, 34].

Протеоглікани - це різноманітна група молекул, які характеризуються центральним білковим каркасом, з різноманітними лінійними сульфатованими бічними ланцюгами глікозаміногліканів [39]. Протеоглікани роблять значний внесок у біохімічні та механічні властивості інтерстиціального позаклітинного матриксу, де вони модулюють клітинну поведінку, залучаючи трансмембранні рецептори. Протеоглікани також є основним компонентом клітинного глікокаліксу, який впливає на структуру та функцію трансмембранного рецептора та механосигналізацію [22]. Завдяки своїй здатності ініціювати біохімічну та механо-сигналізацію в клітинах,

протеоглікани викликають глибокий вплив на проліферацію, адгезію та міграцію. Протеоглікани значною мірою сприяють набуттю ознак раку, відіграючи роль у міжклітинних взаємодіях, а також у клітинній сигналізації, особливо як корецептори для факторів росту та рецепторів тирозинкінази. Крім того, жорсткість тканин клінічно корелює з прогресуванням пухлини та агресією при злоякісних гліомах [19].

Поширення метастазів є багатоступеневим процесом, який включає вихід ракових клітин за межі нормальних тканин і відокремлення від первинних пухлин. Цей процес поєднується з деградацією позаклітинного матриксу і вторгненням в навколишні тканини або проникненням в лімфатичні/кровоносні судини з утворенням метастатичних уражень [26]. Метастази та інвазія регулюються змінами в позаклітинному матриксі, що впливають на взаємодію клітина-клітина, а також структурними змінами глікозилювання, які відбуваються на компонентах клітинної поверхні [10].

Білки, секретовані злоякісними клітинами або оточуючими сусідніми клітинними тканинами, є вирішальними для метастатичного процесу. Ці молекули включають цитокіни, глікопротеїни позаклітинного матриксу, фактори росту та білки клітинної поверхні, а їхнє змінене глікозилювання дає можливість розмножуватись пухлинним клітинам і мігрувати у інші тканини [33].

При раку мозку найбільш поширеними є підвищення ступеню розгалуженості та сіальованості *N*-гліканів. Серед, глікозилтрансфераз, які беруть участь у синтезі таких розгалужених *N*-гліканів є β1,6-N-ацетилглюкозамінілтрансфераза (*GnT-V*), β1,4-N-ацетилглюкозамінілтрансфераза (*GnT-III*) та α1,6-фукозамілтрансфераза (*GnT-III, FUT8*). *GnT-V* - ключовий фермент, який посилює розгалуження β1,6 і кодується геном *MGAT5*, має підвищену експресію при раку мозку, товстої кишки та молочної залози і, як було показано, зменшує адгезію клітин і сприяє інвазії пухлинних клітин і метастазування [17].

Глікозаміноглікани (*GAG*) є важливою підгрупою гліканів, оскільки вони є основними компонентами позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль у різних фізіологічних процесах, таких як амортизація в тканинах, опір для колагену та еластину всередині клітини тощо. Глікозаміноглікани складаються з довгих нерозгалужених полісахаридів, що містять повторювані дисахаридні ланки з первинними конфігураціями, що містять два модифікованих цукри, N-ацетилгалактозамін (*GalNAc*) або *N*-ацетилглюкозамін (*GlcNAc*) і уронову кислоту, таку як глюкуронову (*GlcA*) або ідуронову (*GlcA*). Аномальна концентрація глікозаміногліканів (*GAG*) при онкогенезі можуть відігравати певну роль у неоплазії [14].

Гліоми є однією з найпоширеніших первинних пухлин головного мозку, які важко піддаються лікуванню через їх інвазивні характеристики. Завдяки цій характерній ознаці гліоми здатні проникати в нормальні тканини різноманітним і інфільтративним способом порівняно з периферичними пухлинами, які метастазують у мозок, але не здатні проникати в нервову тканину, хоча можуть колонізуватися поруч із нею. Гліоми центральної нервової системи (ЦНС) здатні взаємодіяти з поверхневими рецепторами, які включають протеоглікани хондроїтинсульфату і CD44 через зв'язування з позаклітинним матриксом на основі гіалуронової кислоти [6, 31].

CD44 є високоглікозильованим мембранним рецептором, який відіграє ключову роль у адгезії клітин, передачі сигналу та ремоделюванні цитоскелета. Це також один з найбільш вивчених глікопротеїнів при онкогенеі, який використовується для ідентифікації стовбурових клітин і пов'язаний з хіміорезистентністю та метастазуванням [12].

Трансмембранний рецептор глікопротеїну CD44 взаємодіє з факторами росту та кількома позаклітинними лігандами, включаючи гіалуронову кислоту, колаген, остеопонтин і багато металопротеїназ, щоб стимулювати передачу сигналу та перебудову цитоскелета. Взаємодіючи з ко-факторами та адаптерними білками, CD44 також бере участь у хомінгу лімфоцитів, гемопоезі, міграції та адгезії клітин, інвазії пухлини та метастазуванні [32, 37].

Менінгіоми є найпоширенішими первинними пухлинами центральної нервової системи у всьому світі. Останні дослідження показують, що *MUC4* - трансмембранний муцин, бере участь в патогенезі даного захворювання. *MUC4* - це глікозильований мембранно-асоційований муцин, який експресується нормальним епітелієм і багатьма раковими пухлинами. Більшість вивчених випадків менінгіоми (84%) показали позитивну експресію *MUC4* [18].

Менінгіоми часто містять інфільтрат імунних клітин, який може включати значну кількість Т- і В-лімфоцитів. За допомогою проточної цитометрії було встановлення збільшення *CD8* позитивних клітин. *CD8* - трансмембранний глікопротеїн, що служить корецептором Т-клітинних рецепторів [2]. Також нами проведено дослідження, яке показало загальну тенденцію до збільшення кількості лейкоцитів у крові хворих на менінгіоми, які несуть на своїй поверхні вуглеводні компоненти: сіалові кислоти, галактозу, маннозу та фукозу [22].

Пухлини головного мозку людини експресують високий рівень інтегринів α5β1, які було досліджено у двох клітинних лініях астроцитоми людини, *A172* та *U87MG*. Виявили, що гіперсіалізований інтегрин β1 ендогенно експресується в клітинах *A172*. Він утворює гетеродимери з субодиницями α5, локалізується на клітинній мембрані та забезпечує адгезію до фібронектину. Ця форма β1 інтегрину була розпізнана лише антитілом 9EG7 до β1 і виявилася позбавленою інших специфічних епітопів антитіл (12G10, TS2/16 і mAb13, чутливі до *N*-глікозилювання). Надмірна експресія субодиниці інтегрину β1 в клітинах *A172* не тільки збільшувала гіпер-

сіальовану форму, але й призводила до появи негіперсіалільованої форми β1, також оберненої до поверхні клітини. У порівнянні з клітинами *A172* дикого типу, Клітини *β1-A172* показали підвищену адгезію до фібронектину та знижену чутливість до *SJ749*, непептидного антагоніста α5β1. У сукупності ці дані додають нові докази ролі β1-глікозилювання/сіалілювання в регуляції функцій інтегрину [42].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Зміна глікобіологічних показників показана при онкологічних процесах, а з появою нових методів і технологій кількість даних збільшується. Незважаючи на прогрес у розумінні геному раку, все ще існує відносна затримка в розумінні повних аспектів глікому та глікопротеому онкологічного процесу. Глікобіологія зіграла важливу роль у відкриттях з біологічних і медичних галузей науки і внесла значний вклад у розшифровку ряду захворювань людини. Глікани беруть участь у фундаментальних механізмах молекулярної та клітинної біології, що відбуваються при розвитку онкологічного процесу, таких як клітинна сигналізація та комунікація, дисоціація й інвазія пухлинних клітин, взаємодії клітини та матриці, ангіогенез пухлини, імунна модуляція та утворення метастазів. Особлива роль гліканів у онкогенезі доведена тим, що зміни в глікозилюванні регулюють розвиток і прогресування раку, слугуючи важливими біомаркерами та забезпечуючи набір специфічних маркерів для терапевтичного втручання.

Виходячи з літературних даних, дослідження аберентного глікозилювання онкологічних процесів є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Список посилань - References

[1] Akintayo, A., & Stanley, P. (2019). Roles for Golgi glycans in oogenesis and spermatogenesis. *Front Cell Dev Biol.,* 7, 98. doi:10.3389/fcell.2019.00098

[2] Al-Rashed, M., Foshay, K., & Abedalthagafi, M. (2020). Recent Advances in Meningioma Immunogenetics. *Front Oncol.,* 8(9), 1472. doi: 10.3389/fonc.2019.01472

[3] Al-Salihia, M., M., Al-Jebura, M. S., Lozada-Martinez I. D., Rahman, M. M., & Rahman, S. (2021). Brain metastasis from prostate cancer: a review of the literature with an illustrative case. *Inter J Surg Open,* 37, 100419. doi.org/10.1016/j.ijso.2021.100419

[4] Ashkani, K., & Naidoo, J. (2016). Glycosyltransferase gene expression profiles classify cancer types and propose prognostic subtypes. *Sci Rep.,* 6, 26451. doi: 10.1038/srep26451

[5] Barkovskaya, A., Buffone, Jr., A., Zidek, M., & Valerie, M. (2020). Proteoglycans as mediators of cancer tissue mechanics. *Front Cell Dev Bio.,* 8, 569377. doi.org/10.3389/fcell.2020.569377

[6] Brown, D. V., Filiz, G., Daniel, P. M., Hollande, F., Dworkin, S., Amiridis, S., … & Mantamadiotis, T. (2017). Expression of CD133 and CD44 in glioblastoma stem cells correlates with cell proliferation, phenotype stability and intra-tumor heterogeneity. *PloS one,* 12, 2 e0172791. doi:10.1371/journal.pone.0172791

[7] Cuello, H. A., Ferreira, G. M., Gulino, C. A., Toledo, A. G., Segatori, V. I., & Gabri, M. R. (2020). Terminally sialylated and fucosylated complex N-glycans are involved in the malignant behavior of high-grade glioma. *Oncotarget,* 11, 4822-4835. doi: 10.18632/oncotarget.27850

[8] D'Souza, Z., Sumya, F.T., Khakurel, A., & Lupashin, V. (2021). Getting sugar coating right! The role of the Golgi trafficking machinery in glycosylation. *Cells,* 10(12), 3275. doi:10.3390/cells10123275

[9] Ford, C., Parchure, A., von Blume, J., & Burd, C. G. (2021). Cargo sorting at the trans-Golgi network at a glance. *J Cell Sci,* 134(23), jcs259110. doi: 10.1242/jcs.259110.

[10] Josic, D., Martinovic, T., & Pavelic, K. (2019). Glycosylation and metastases. *Electrophoresis,* 40(1), 140-150. doi: 10.1002/elps.201800238

[11] Kellokumpu, S. (2019). Golgi pH, ion and redox homeostasis: how much do they really matter? *Front Cell Dev Biol.,* 7, 93. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00093

[12] Khan, T., & Cabral, H. (2021). Abnormal glycosylation of cancer stem cells and targeting strategies. *Front Oncol*, 11, 649338. doi.org/10.3389/fonc.2021.649338

[13] Khosrowabadi, E., Wenta, T., Keskitalo, S., Manninen, A., & Kellokumpu, S. (2022). Altered glycosylation of several metastasis-associated glycoproteins with terminal GalNAc defines the highly invasive cancer cell phenotype. *Oncotarget,* 13, 73-89. doi:10.18632/oncotarget.28167

[14] Liao, W. C., Liao, C. K., & Tseng, T. J. (2020). Chondroitin sulfate synthase 1 enhances proliferation of glioblastoma by modulating PDGFRA stability. *Oncogenesis,* 9, 9. doi:10.1038/s41389-020-0197-0

[15] Liao, H., & Klaus, C. (2020). Control of innate immunity by sialic acids in the nervous tissue. *Int. J. Mol. Sci,* 21(15), 5494. doi:10.3390/ijms21155494

[16] Lim, M., Xia, Y., Bettegowda, C., & Weller, M. (2018). Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.,* 15(7), 422-442. doi: 10.1038/s41571-018-0003-5

[17] Magalh?es, A., Duarte, H. O., & Reis, C. A. (2017). Aberrant glycosylation in cancer: a novel molecular mechanism controlling metastasis. *Cancer cell,* 31(6), 733-735. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.012

[18] Mansour, K., Elwi, D. A., Khalifa, S. E., & Abdelmonem Ibrahim, H. (2021). Immunohistochemical Expression of MUC4 in Different Meningioma Subtypes in Comparison to Some Mesenchymal Non-Meningothelial Tumors. *Macedonian Journal of Medical Sciences,* 9(A), 626-631. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6783

[19] Miroshnikova, Y. A., Mouw, J. K., Barnes, J. M., Pickup, M. W., Lakins, J. N., Kim, Y., … & Weaver, V. M. (2016). Tissue mechanics promote IDH1-dependent HIF1α-tenascin C feedback to regulate glioblastoma aggression. Nat Cell Biol., 18, 1336-1345. doi: 10.1038/ncb3429

[20] Moll, T., Shaw, P. J., & Cooper-Knock, J. (2020). Disrupted glycosylation of lipids and proteins is a cause of neurodegeneration. *Brain,* 143(5), 1332-1340. doi: 10.1093/brain/awz358

[21] Morla, S. (2019). Glycosaminoglycans and glycosaminoglycan mimetics in cancer and inflammation. *Int J Mol Sci.*, 20, 1963. doi: 10.3390/ijms20081963

[22] Netronina, O. V., Maslak, G. S., & Novik, E. Yu. (2018). Уровень лектин-связывающих лейкоцитов в крови больных доброкачественными первичными опухолями [The level of lectin-binding leukocytes in the blood of patients with benign primary tumors], *Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственно-*

го медицинского университета (сс. 570-573). *[Materials of the republican scientific-practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of the Grodno State Medical University.* (pp. 570-573)].
[23] Pandey, R., Caflisch, L., Lodi, A., Brenner, A. J., Tiziani, S. (2017). Metabolomic signature of brain cancer. *Mol Carcinog.,* 56(11), 2355-2371. doi: 10.1002/mc.22694
[24] Peixoto, A., Relvas-Santos, M., Azevedo, R., Santos, L., L., & Ferreira, J. A. (2019). Protein Glycosylation and Tumor Microenvironment Alterations Driving Cancer Hallmarks. *Front Oncol.,* 9, 380. doi:10.3389/fonc.2019.00380
[25] Pinho, S. S., & Reis, C. A. (2015). Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer,* 15(9), 540-555. doi: 10.1038/nrc3982
[26] Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol.*, 15, 346-366. doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4
[27] Rodriguez, E., Schetters, S. T. T., & van Kooyk, Y. (2018). The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 18, 204-211. doi: 10.1038/nri.2018.3
[28] Rudd, P., Karlsson, N. G., Khoo, K. H., & Packer, N. H. (2015-2017). Glycomics and Glycoproteomics. In Varki, A., Cummings, R. D., Esko, J. D., Stanley, P., Hart, G. W., Aebi, M., … & Seeberger, P. H. *Essentials of Glycobiology*. (3rd ed.). Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. DOI: 10.1101/glycobiology.3e.051
[29] Samal, J., Saldova, R., Rudd, P. M., Pandit, A., & O'Flaherty, R. (2020). Region-specific characterization of N-Glycans in the striatum and substantia nigra of an adult rodent brain. Anal Chem., 92(19), 12842-12851. doi: 10.1021/acs.analchem.0c01206
[30] Varki, A. (2017). Biological roles of glycans. *Glycobiology,* 27(1), 3-49. doi.org/10.1093/glycob/cww086
[31] Veillon, L., Fakih, C., Abou-El-Hassan, H., Kobeissy, F., & Mechref, Y. (2018). Glycosylation changes in brain cancer. *ACS Chem Neurosci.,* 9(1), 51-72. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00271
[32] Wang, H. H., Liao, C. C., Chow, N. H., Huang, L. L., Chuang, J. I., Wei, K. C., & Shin, J. W. (2017). Whether CD44 is an applicable marker for glioma stem cells. *Am J Transl Res.,* 9(11), 4785-4806. PMID: 29218080
[33] Wang, M., Zhu, J., Lubman, D. M., & Gao C. (2019). Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey. *Clin Chem Lab Med.,* 57(4), 407-416. doi:10.1515/cclm-2018-0379
[34] Wielgat, P., Trofimiuk, E., Czarnomysy, R., Braszko, J. J., & Car, H. (2019). Sialic acids as cellular markers of immunomodulatory action of dexamethasone on glioma cells of different immunogenicity. *Mol Cell Biochem.,* 455(1-2), 147-157. doi:10.1007/s11010-018-3478-6
[35] Wielgat, P., Niemirowicz-Laskowska, K., Wilczewska, A. Z., & Car, H. (2021). Sialic acid-modified nanoparticles - new approaches in the glioma management-perspective review. *Int J Mol Sci.,* 22(14), 7494. doi:10.3390/ijms22147494
[36] Williams, S. E., Mealer, R. G., Scolnick, E. M., Smoller, J. W., & Cummings, R. D. (2020). Aberrant glycosylation in schizophrenia: a review of 25 years of post-mortem brain studies. *Mol Psychiatry,* 25(12), 3198-3207. doi: 10.1038/s41380-020-0761-1
[37] Wu, G., Song, X., Liu, J., Li, S., Gao, W., Qiu, M., … & Chen, Y. (2020). Expression of CD44 and the survival in glioma: a meta-analysis. *Biosci Rep.,* 40(4), BSR20200520. doi.org/10.1042/BSR20200520
[38] Yale, A. R., Nourse, J. L., Lee, K. R., Ahmed, S. N., Arulmoli, J., Jiang, A. Y. L., … & Flanagan, L.A. (2018). Cell surface N-glycans influence electrophysiological properties and fate potential of neural stem cells. *Stem Cell Reports*, 11(4), 869-882. doi:10.1016/j.stemcr.2018.08.011
[39] Yan, Z., & Wang, S. (2020). Proteoglycans as Therapeutic Targets in Brain Cancer. *Front. Oncol.,* 10, 1358. doi.org/10.3389/fonc.2020.01358
[40] Zhang, Q., Ma, C., Chin, L.S., & Li, L. (2020). Integrative glycoproteomics reveals protein N-glycosylation aberrations and glycoproteomic network alterations in Alzheimer's disease. *Sci Adv.,* 6(40), eabc5802. doi: 10.1126/sciadv.abc5802
[41] Zhou, J. Y., Oswald, D. M., Oliva, K. D., Kreisman, L. S. C., & Cobb, B. A. (2018). The glycoscience of immunity. *Trends Immunol.,* 39, 523-535. doi: 10.1016/j.it.2018.04.004
[42] Zhou, X., Zhai, Y., Liu, C., Yang, G., Guo, J., Li, G., … & Guan, F. (2020). Sialidase NEU1 suppresses progression of human bladder cancer cells by inhibiting fibronectin-integrin α5β1 interaction and Akt signaling pathway. *Cell Commun Signal.,* 18(1), 44. doi: 10.1186/s12964-019-0500-x

ABERRANT GLYCOSYLATION OF BRAIN TUMORS

Netronina O. V., Maslak H. S., Bondarenko O. S., Chernousova N. M., Abraimova O. E.

Annotation. *On the territory of Ukraine there is an increase in tumors of the central nervous system. Oncological processes are accompanied by disruption of glycosylation processes as well as changes in the configuration of the carbohydrate part of glycoconjugates. Glycosylation of proteins is a posttranslational modification that affects more than half of all known proteins. Glycans covalently linked to biomolecules modulate their functions through both direct interactions, such as the recognition of glycan structures by binding partners, and indirect mechanisms that control conformation, stability, and protein metabolism. The purpose of this review was to discuss aberrant glycosylation associated with brain cancer. For this purpose, 42 sources from the main databases (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar) for 2016-2022 were used. Altered sialylation and fucosylation of N- and O-glycans play a certain role in the development and progression of brain cancer. Glycans affect various aspects of tissue development, storing a large amount of biochemical information that can be used to discover new biomarkers. The development of universal and accurate glycoanalytical platforms is crucial to provide the scientific community with reliable tools for disclosing biochemical information encoded by glycans.*

Keywords: *glycosylation, glycans, brain tumors.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-28
УДК: 616.65-007.61-089

ЛАПАРОСКОПІЧНА ЗАЛОБКОВА ПРОСТАТЕКТОМІЯ В ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Горовий В. І.[1], Шапринський В. О.[1], Барало І.В.[1], Капшук О. М.[2], Морару-Бурлеску Р. П.[3], Сулейманова В. Г.[1], Горовий О. В.[2], Довгань І. І.[2], Гураль Д. М.[2]

[1]Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
[2]Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 46, м. Вінниця, Україна, 21000),
[3]Черкаський обласний онкологічний диспансер (вул. Менделеєва 7, м. Черкаси, Україна, 91008)

Відповідальний за листування:
e-mail: *icebergoceann@gmail.com*

Статтю отримано 16 листопада 2021 р.; прийнято до друку 24 грудня 2021 р.

Анотація. *У статті представлено огляд літератури за останні 10 років щодо хірургічного лікування доброякісної гіперплазії простати за допомогою лапароскопічної простатектомії за даними бази даних MEDLINE/PubMed. Встановлено, що трансперитонеальний доступ був використаний у 104 (12,4%) хворих із 843, екстраперитонельний - у 739 (87,6%). Ускладнення I ст. за Clavien-Dindo стаціонарного періоду були відмічені у 4 (0,5%) хворих; ускладнення II ст. - у 10 (1,2%), ускладнення IIIa ст. - у 5 (0,6%). Ускладнення IIIв, IV та V ступенів не були ідентифіковані, летальність склала 0%. Ускладнення I ст. за Clavien-Dindo після виписки із стаціонару (до 90 днів спостереження) були виявлені у 42 (5%) хворих, ускладнення II ст. - у 13 (0,6%). Лапароскопічні простатектомії мали низький відсоток інтраопераційних гемотрансфузій (1,2%), стриктур уретри/шийки сечового міхура (0,35%) та утворення сечової нориці (0,12%). Ранової інфекції не було відмічено у жодного хворого. Лапароскопічні простатектомії мають суттєві переваги над відкритими простатектоміями, а тому їх необхідно більш широко використовувати в Україні.*

Ключові слова: *доброякісна гіперплазія простати, лапароскопічна залобкова простатектомія, відкрита залобкова простатектомія.*

Вступ

Першу лапароскопічну простатектомію з приводу доброякісної гіперплазії простати виконав M. B. Mariano et al. із Бразилії у 2002 р. [15]. Автори прооперували хворого із об'ємом простати в 173 мл (за даними трансректального ультразвукового дослідження - ТРУЗД) шляхом поздовжнього міхурово-капсулярного розрізу, при цьому час втручання становив 225 хвилин, а інтраопераційна крововтрата - 800 мл. У 2004 р. R. Van Velthoven et al. опублікували результати 18 лапароскопічних екстраперитонеальних залобкових (транскапсулярних) простатектомій із поперечного розрізу капсули простати [25]. Автори жодного разу не використали конверсію у відкрите втручання та гемотрансфузію, а середня інтраопераційна крововтрата склала 192 мл. В Україні першу лапароскопічну простатектомію екстраперитонеальним транскапсулярним доступом виконав доц. М.Д. Соснін у 2016 р. [22].

Мета дослідження - провести огляд літератури за останні 10 років щодо хірургічного лікування доброякісної гіперплазії простати за допомогою лапароскопічної простатектомії.

Матеріали та методи

Під час пошуку літературних джерел брали до уваги системи Medline від PubMed за останні 10 років за ключовими словами англійською мовою: prostatectomy - 17 296 результатів (Search: prostatectomy Filters: MEDLINE, from 2011-2022 Sort by: Most Recent = 17,296), laparoscopic prostatectomy - 2 083 результатів (Search: laparoscopic prostatectomy Filters: MEDLINE, from 2011-2022 Sort by: Most Recent = 2,083), open prostatectomy - 1 532 результата (Search: open prostatectomy Filters: MEDLINE, from 2011-2022 Sort by: Most Recent = 1,532).

Подібні показники видав і пошук у Google Academy. При цьому були застосовані подібні фільтри - останні 10 років (2011-2022) і пошук у заголовку (Allintitle): prostatectomy - 15 400, laparoscopic prostatectomy - 2 520, open prostatectomy - 1 030 результатів відповідно.

З отриманих даних у пошукових медичних наукових базах даних стає зрозумілим, що проблема простатектомії у світі є і залишається досить актуальною. Особлива зацікавленість у наукових колах належить саме лапароскопічній простатектомії (останнім часом - роботизованій), хоча інтерес до відкритої операції на передміхуровій залозі сьогодні також має місце для певної категорії хворих [7, 12].

Роботу виконано у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 з курсом урології "Покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями органів черевної і грудної порожнини за рахунок розробки та впровадження нових та удосконалення відомих методів діагностики та лікування з використанням мініінвазивних технологій", № державної реєстрації 0118U005500 від 05.12.2018, УДК 616-089; 617.5, 001.895[617.542+617.55]:616-089.

Результати. Обговорення

Лапароскопічна простатектомія була впроваджена в практичну роботу урологів як малоінвазивна альтер-

натива відкритим простатектоміям (черезміхуровій та залобковій) у хворих із доброякісною гіперплазією простати великих (більше 80-100 мл) розмірів. Згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів (EAU, 2021) відкрита простатектомія є операцією першого вибору у хворих із об'ємом простати більше 80 мл [9]. Серед переваг відкритих простатектомій слід відзначити можливість радикального видалення гіперплазованих вузлів простати та забезпечення кращих функціональних результатів при порівнянні з малоінвазивною трансуретральною резекцією простати [4, 13, 26]. Але негативними сторонами відкритих простатектомій є травматичність втручання, великий відсоток інтра- та післяопераційних ускладнень, тривалий післяопераційний ліжко-день, високий відсоток гемотрансфузій і тривалий період реабілітації. За даними літератури, частота інтра- та післяопераційних гемотрансфузій через кровотечу із ложа простати при виконанні відкритих простатектомій становить 3,3-30,8%, гостра кровотеча виникає у 5-10% випадків із необхідністю реоперації у 1-4% хворих, післяопераційні ускладнення зустрічаються у 15-40% хворих, сепсис розвивається у 5-10%, летальність становить 0,4-2,1%, післяопераційний ліжкодень перевищує 7 днів [4, 22, 23, 26]. З вищенаведених фактів слідує, що мета лапароскопічної простатектомії - покращити результати відкритих простатектомій при мінімальній інвазивності, а саме: знизити відсоток інтра та післяопераційних кровотеч, гемотрансфузій, післяопераційних ускладнень; зменшити інтенсивність больового синдрому та скоротити післяопераційний ліжкодень і період реабілітації, а також знайти можливість виконати симультанну лапароскопічну герніопластику, дивертикулектомію та ін. [20, 21, 24, 27]. До недоліків лапароскопіних простатектомій відносять дещо більший (ніж при відкритих операціях) час виконання операції, тривалий період оволодіння методикою, а також висока вартість обладнання та розхідних матеріалів [13, 14, 23, 26]. Позитивними сторонами малоінвазивних лапароскопічних простатектомій є чудова стероскопічна візуалізація операційного поля, ефективний інтраопераційний гемостаз із можливістю відновлення міхурово-простатичного сегмента, короткі строки дренування сечового міхура уретральним катетером та перебування хворого в стаціонарі, а також нетривалий період реабілітації.

Підготовка до лапароскопічної простатектомії така ж, як і для відкритих простатектомій [10, 23, 26]. Необхідно зібрати анамнез у хворого, заповнити опитувальник IPSS, оцінити якість життя хворого (QOL), визначити рівень PSA, провести пальцьове ректальне обстеження, стандартні лабораторні дослідження крові та сечі, визначити об'єм простати за допомогою трансректального ультразвукового дослідження та об'єм залишкової сечі, провести урофлоуметрію, при необхідності (для виключення стриктури уретри, пухлини сечового міхура, каменя, дивертикула) - виконати уретероцистоскопію.

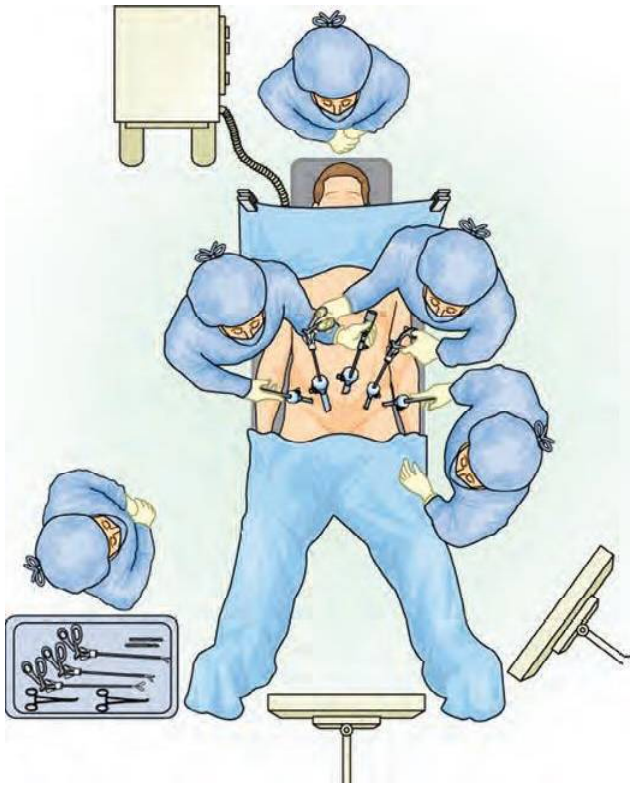


Рис. 1. Положення хірургічної бригади при виконанні лапароскопічної простатектомії.

Протипоказання до лапароскопічної простатектомії такі ж, як і для відкритих операцій (неконтрольована коагулопатія, гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу). Із пацієнтом та родичами обговорюють можливість конверсії у відкрите втручання у разі неконтрольованої кровотечі із ложа простати. R. Autorino et al. (2015) провели дослідження із опитуванням провідних клінік Європи та Америки, які з 2000 по 2014 роки виконали лапароскопічні та роботизовані простатектомії з приводу доброякісної гіперплазії простати [2]. Серед 1 330 виконаних малоінвазивних операцій лапароскопіних було 843 (63,4%), роботизованих - 487 (34,6%), конверсія у відкрите втручання була необхідна лише у 3% хворих. Протипоказаннями до малоінвазивних лапароскопічних простатектомій є тяжкі обструктивні хвороби легень та глаукома [11, 18, 23]. Малоінвазивні втручання протипоказані також хворим, які не можуть тривалий час знаходитись у положенні Тренделенбурга із опущеним головним кінцем (неврологічні захворювання із підвищенням внутрішньочерепного тиску, захворювання серця із набряком легень). Операції виконують під загальною анестезією з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень (рис. 1).

Для виконання лапароскопічної простатектомії застосовують спеціальне оснащення та інструменти [1, 10, 22, 26]. Лапароскопічну простатектомію виконують екстраперитонельним або трансперитонеальним доступом. За даними R. Autorino et al. (2015) із 843 лапарос-

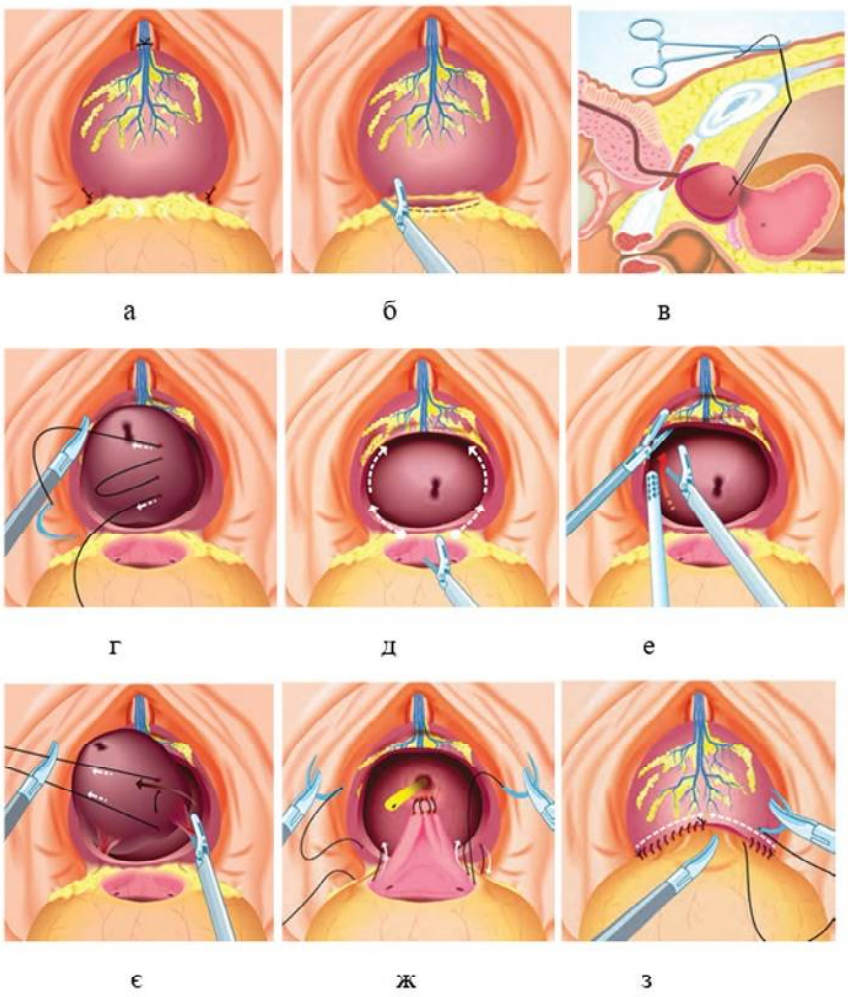


Рис. 2. Схематичне зображення виконання лапароскопічної простатектомії. Перев'язка дорзального венозного комплексу та ніжок простати (а). Поперечний розріз в ділянці міхурово-простатичного з'єднання (б). Проленові шви (3-0 або 2-0), накладені на гіперплазовані вузли простати (в). Тракція за вузли для полегшення відділення їх від хірургічної капсули простати (г). Відділення гіперплазованих вузлів простати від шийки сечового міхура та капсули простати за допомогою лапароскопічних ножиць (д, е). Коагуляція судин "ніжок" простати (є). Тригонізація шийки сечового міхура шляхом зшивання нижнього півкола її із задньою стінкою уретри (ж). Зашивання капсули простати вікриловими (2-0) швами (з).

копічних операцій (проведених у провідних клініках світу) трансперитонеальний доступ був використаний у 104 (12,4%) хворих, екстраперитонельний - у 739 (87,6%) [2]. Для уникнення потрапляння інфікованої сечі (при каменях сечового міхура, хронічних циститах) у черевну порожнину із залобкового простору та виникнення інтраабдомінальних ускладнень (перитоніт, кишкова непрохідність, пошкодження органів черевної порожнини) урологи віддають перевагу екстраперитонеальному доступу. Етапи лапароскопічної трансперитонеальної простатектомії представлені за R. Sotelo et al. [23] на рисунку 2. Хірург знаходиться з лівого боку від хворого, асистент - навпроти, анестезіолог - біля головного кінця хворого. При залученні другого асистента останній займає місце поряд із хірургом. У разі трансперитонеального доступу заходження в черевну порожнину виконують за допомогою троакара Hassan чи Veres. Після накладання пневмоперітонеуму встановлюють троакари.

Шляхом розсічення серединної та медільних пупкових зв'язок потрапляють із черевної порожнини у передміхуровий простір, а потім у залобковий. При необхідності видаляють парапростатичну жирову клітковину, ідентифікують дорзальний венозний комплекс. Деякі автори виконують перев'язку дорзального венозного комплексу та ніжок простати для зменшення кровотечі, як і при відкритих простатектоміях. Різні автори по різному проводять розсічення капсули простати при виконанні залобкової простатектомії: поздовжнім міхурово-капсулярним, поперечним міхуровим на 1-2 см вище міхурово-простатичного з'єднання чи поперечним капсулярним. Поперечний транскапсулярний доступ незручний при видаленні середньої гіперплазованої частки простати, а тому застосовують поперечний широкий (до 4-5 см) розріз у ділянці міхурово-простатичного з'єднання. Тракція за середню частку простати дозволяє ідентифікувати вічка сечоводів та покращити видалення гіперплазованих вузлів простати. Далі за допомогою лапароскопічних ножиць під контролем зору виконують видалення гіперплазованих вузлів простати із можливим збереженням сім'яного горбка (профілактика пошкодження зовнішнього сфінктера уретри, виникнення еректильної дисфункції). Після видалення гіперплазованих вузлів простати виконують кінцевий гемостаз ложа та тригонізацію шийки сечового міхура (нижнього півкола) шляхом зшиванням її із задньою стінкою уретри. При видаленні великих гіперплазованих вузлів простати, значному діастазі між шийкою сечового міхура та перетинчастою уретрою виконують фіксацію нижнього півкола шийки сечового міхура до задньої стінки ложа простати. Зашивання розрізу переднього півкола шийки сечового міхура та капсули простати проводять безперервним вікриловим швом (2-0), у сечовий міхур вводять триходовий катетер Фолі №20 Ch. Гіперплазовані вузли видаляють шляхом морциляції їх (або через пупковий порт), залобковий простір дренують дренажом

Jackson-Pratt позаочеревинно. Завершують операцію ушиванням очеревини та пупкового порта.

При екстраперитонеальному доступі із невеликого розрізу нижче пупка виконують пальцьову дирекцію передочеревинного простору, а потім за допомогою спеціального дилятуючого балона (вводять у балон 800-1200 мл стерильного фізіологічного розчину) виконують виділення залобкового простору (рис. 3) [8]. Далі вводять троакар Hassan, виконують інсуфляцію вуглекислого газу, встановлюють порти подібно інтраабдомінальному доступу. A. D. Asimakopoulos et al. (2011) пропонують для введення портів у позаочеревинний простір виконувати невеликий (до 2-3 см) поперечний розріз у надлобковій ділянці для утворення за допомогою пальцьової дирекції позаочеревинного простору, цей розріз інколи застосовують для пальцьового видалення (енуклеації) гіперплазованих вузлів простати для прискорення часу операції, а також у разі конверсії у відкриту простатектомію (рис. 4) [1]. Технічні особливості та результати виконання лапароскопічних простатектомій представлені у таблиці 1.

При виконанні 79 лапароскопічних екстраперитонельних транскапсулярних простатектомій R.G. Biktimirov et al. (2017) провели 35 (44%) хворим наступні симультанні операції: герніопластику з одного боку - 11 пацієнтам, з обох боків - 3, цистолітотомію та герніопластику - 3, дивертикулотомію - 1, цистолітотомію - 16, цистолітотомію та уретеролітотомію - 1 [3]. Автори порівняли післяопераційний період у хворих із симультанними операціями та без виконання останніх (у 44 або 56% хворих). Післяопераційні ускладнення у цих двох груп хворих статистично не відрізнялись, середня тривалість простатектомій і симультанних операцій склала 230 хвилин, при виконанні лише простатектомій - 185 хвилин ($p<0,05$). Автори зробили висновок про безпечність та ефективність лапароскопічних простатектомій і симультанних інтервенцій у хворих на доброякісну гіперплазію простати.

R. van Velthoven et al. (2004) рекомендують виконувати лапароскопічну екстраперитонеальну простатектомію із збереженням простатичного відділу уретри (або ж задньої стінки її) [25]. У разі пошкодження уретри автори фіксували нижнє півколо шийки сечового міхура до ложа простати. C. Quan et al. (2011) також рекомендують виконувати лапароскопічну екстраперитонеальну транскапсулярну простатектомію (поперечним розрізом капсули простати) із збереженням уретри [22]. Автори виконали 16 лапароскопічних операцій у хворих із об'ємом простати більше 100 мл, але лише у 80% випадків їм вдалось зберегти уретру. Збереження час-

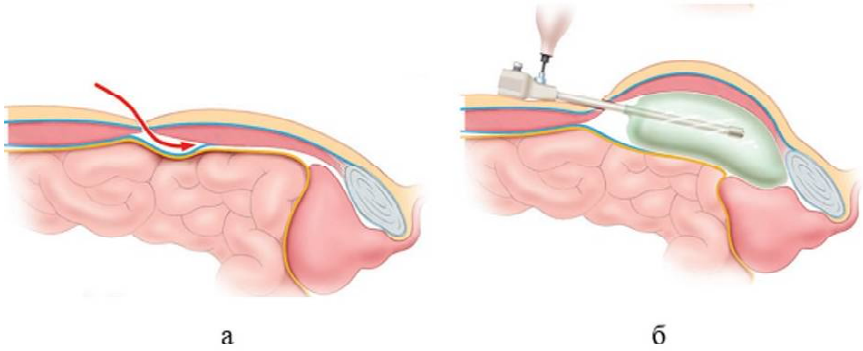


Рис. 3. Лапароскопічна екстраперитонеальна простатектомія. Етапи (а, б) створення передочеревинного залобкового простору за допомогою балону.

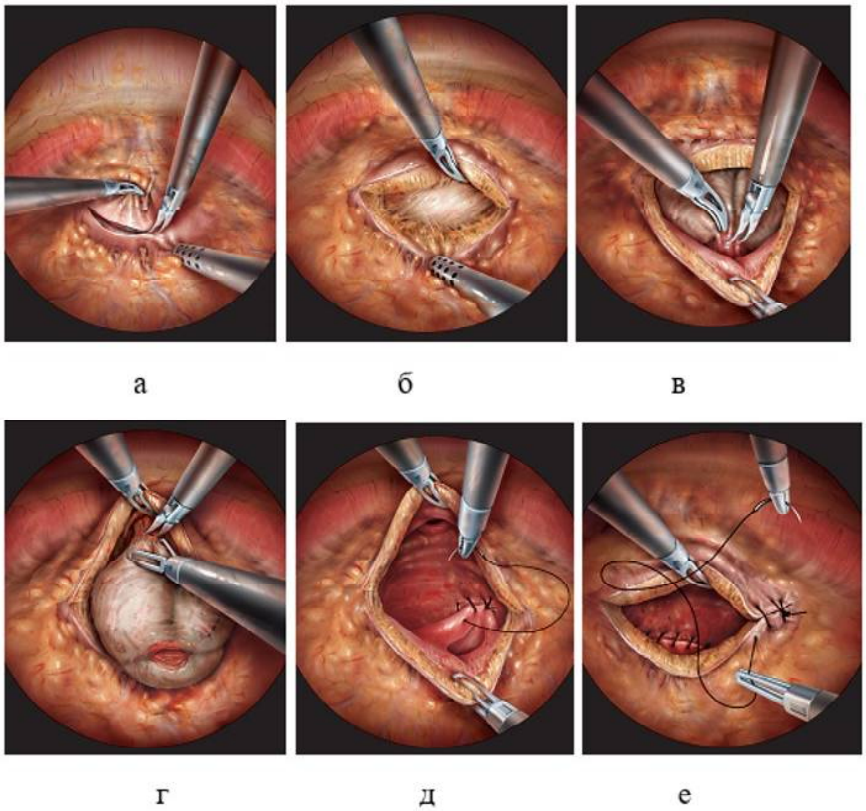


Рис. 4. Лапароскопічна екстраперитонеальна залобкова простатектомія [20]. Розріз капсули простати (а). Відділення гіперплазованих вузлів простати від шийки сечового міхура (б, в) та від уретри в ділянці верхівки простати (г). Підшивання (тригонізація) нижнього півкола шийки сечового міхура до задньої стінки ложа простати (д), зашивання розрізу капсули простати (е).

ISSN 1817-7883
eISSN 2522-9354
"Вісник Вінницького національного медичного університету", *2022, Т. 26, №1*

Таблиця 1. Результати виконання лапароскопічних простатектомій з приводу доброякісної гіперплазії простати [1].

Автор, рік публікації	Кількість випадків	Оперативний доступ	Середня тривалість операції (хв.)	Середня крововтрата (мл)	Середній розмір простати (мл) за даними ТРУЗД	Середній ліжко-день
van Velthoven R. et al. (2004)	18	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	145	192	148	6
Sotelo R. et al. (2005)	17	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	156	516	72	2
Mariano M. et al. (2006)	60	Трансперитонеальний, транскапсулярний	138,5	331	144,5	4,6
Hoepffner J. et al. (2006)	100	Екстраперитонеальний, транскапсулярний (пальцьова енуклеація)	66	250	68	4
Porpiglia F. et al. (2006)	20	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	107	441	71	8
Baumert H. et al. (2006)	17	Транскапсулярний	115	367	77	5
Zhou L.Y. et al. (2009)	45	Екстраперитонеальний, транскапсулярний (пальцьова енуклеація - 5)	105	360	78	6
McCullough T.C. et al. (2009)	96	Екстраперитонеальний, транскапсулярний (пальцьова енуклеація)	95	350	Не вказано	6
Castilo O.A. et al. (2011)	59	Екстраперитонеальний, черезміхуровий	123	415	108,5	4,2
Porpiglia F. et al. (2011)	78	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	103	333	96	5,4
Xing N. et al. (2011)	51	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	126	232	126,5	Не вказано
Chlosta P.L. et al. (2011)	66	Екстраперитонеальний, транскапсулярний (пальцьова енуклеація)	55	200	85	5,2
Сероухов А.Ю. и др. (2016)	16	Інтра - та екстраперитонеальний, транскапсулярний	183	328	114,7	Не вказано
Bintimirov R.G. et al. (2017)	79	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	206	256	134	Не вказано
Котов С.В. и др. (2018)	24	Екстраперитонеальний, транскапсулярний	183	350	120	Не вказано

тини уретри можливе лише у випадках відсутності гіперплазованої середньої частки простати, на що вказують N. Xing et al. (2012) [28]. Останні виконали 51 лапароскопічну екстраперитонеальну транскапсулярну простатектомію хворим за відсутності гіперплазованої середньої частки простати (за даними УЗД та МРТ простати), при цьому вдалось зберегти уретру лише у 28 (54,9%) хворих, у 19 були незначні перфорації уретри. Умови для збереження уретри (задньої її стінки із сім'яним горбком) значно кращі при виконанні лапароскопічної простатектомії, ніж відкритої, через кращу візуалізацію операційного поля (камера наближена до місця операції), застосування електрокоагуляції за ходом оперативного втручання, а також меншу кровотечу із ложа простати через тиск CO2 на судини ложа простати. За наявності середньої частки простати та видалення її гіперплазованих вузлів разом із уретрою виконують тригонізацію нижнього півкола шийки сечового міхура за R. Sotelo [23] (зшивають нижнє півколо шийки сечового міхура із задньою стінкою уретри) або ж фіксують нижнє півколо до ложа простати [23].

F. Porpiglia et al. (2006) McCullogh et al. (2009), A. Garsia-Sagui et al. (2015), O.D.M. Garson et al. (2015), С.В. Котов та співав. (2018) порівнювали результати залобкових лапароскопічних і відкритих залобкових простатектомій, виконаних у хворих із доброякісною гіперплазією простати [8, 11, 16, 17, 18]. Вони прийшли до висновку, що лапароскопічна простатектомія є складним технічним втручанням, але одночасно і безпечною та ефективною альтернативою відкритим операціям у

пацієнтів із об'ємом простати більше 80-100 мл. Функціональні результати лапароскопічних залобкових і відкритих залобкових простатектомій були однаковими за показниками Qmax, IPSS, QOL, але за інтраопераційною крововтратою, післяопераційним ліжко-днем, інтенсивністю післяопераційного больового синдрому результати лапароскопічних втручань були кращими.

R. Autorino et al. (2015) проаналізували ускладнення 843 лапароскопічних простатектомій із 23 клінік світу згідно класифікації за Clavien-Dindo [2, 5, 6]. Ускладнення I ст. за Clavien-Dindo стаціонарного періоду (ускладнення, які вимагають призначення додаткових медикаментозних препаратів; а також ранова інфекція, яка виникла у стаціонарі) були відмічені у 4 (0,5%) хворих; ускладнення II ст. (переливання компонентів крові та препаратів парентерального живлення) були відмічені у 10 (1,2%) хворих. Ускладнення I ст. за Clavien-Dindo після виписки із стаціонару (до 90 днів спостереження) були виявлені у 42 (5%) хворих (затримка сечі із встановленням уретрального катетера у 16 хворих, парез кишечника - у 10, гематурія із необхідністю встановлення уретрального катетера - у 6, інші - у 6). Ускладнення II ст. за Clavien-Dindo після виписки із стаціонару відмічені у 13 (0,6%) хворих (гемотрансфузії - 2, інфекція сечових шляхів - 10, інші - 1). Ускладнення IIIa ст. за Clavien-Dindo (ускладнення, які вимагають повторного втручання без застосування загального знеболення) виявлені у 5 (0,6%) хворих (гематурія, яка вимагала ендоскопії - 1; стриктури уретри чи шийки сечового міхура, які вимагали ендоскопічного втручання - 3; сечова нориця, яка вимагала хірургічного закриття). Ускладнення IIIb, IV та V ступенів не були ідентифіковані (летальність склала 0%). Лапароскопічні простатектомії, які були виконані екстраперитонеальним транскапсулярним доступом (у 735 хворих або 87,2%) та лапароскопічним інтраперитонеальним (108 хворих або 12,8%) мали низький відсоток інтраоперційних гемотрансфузій (1,2%), стриктур уретри/шийки сечового міхура (0,35%) та утворення сечової нориці (0,12%). При цьому інфекцію рани не відмічено у жодного хворого, а летальність склала 0%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, лапароскопічні простатектомії мають суттєві переваги над відкритими простатектоміями, а тому їх необхідно більш широко використовувати в Україні при хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати.

Перспективи подальших розробок полягають у розвитку роботизованої лапароскопічної залобкової простатектомії в Україні.

Список посилань - References

[1] Asimakopoulos, A. D., Mugnier, C., Hoepffner, J-L., Lopez, L., Rey, D., & Gaston, R. (2011). Surgery illustrated-surgical atlas laparoscopic treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): overview of the current techniques. *BJU Int.,* 107, 1168-82. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10157.x

[2] Autorino, R., Zargar, H., Mariano, M. B., Sanchez-Salas, R., Sotelo, R. J., Chlosta, P. L., ... & Porpiglia, F. (2015). Perioperative Outcomes of Robotic and Laparoscopic Simple Prostatectomy: A European-American Multi-institutional Analysis. *European urology,* 68(1), 86-94. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.044

[3] Biktimirov, R. G., Martov, A. G., Kaputovskij, A. A., & Biktimirov, T. R. (2017). Minimal Invasive Simple Prostatectomy for Treatment Benign Prostate Hyperplasia with Volume Over 80 Ml: The Smart Option for Simultaneous Surgery. *Urol Nephrol Open Access J.,* 5(6), 00191. doi: 10.15406/unoaj.2017.05.00191

[4] Carpio Villanueva, J., Rosales Bordes, A., Ponce de Leon Roca, J., Montlleo Gonzalez, M., Caparros Sariol, J., & Villavicencio Mavrich, H. (2018). Laparoscopic adenomectomy: 10 years of experience. Adenomectomia laparoscopica: 10 anos de experiencia. *Actas urologicas espanolas*, 42(3), 198-201. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.08.002

[5] Clavien, P. A., Barkun, J., de Oliveira, M. L., Vauthey, J. N., Dindo, D., Schulick, R. D., ... & Makuuchi, M. (2009). The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery,* 250(2), 187-196. https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2

[6] Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P. A. (2004). Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery,* 240(2), 205-213. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

[7] Garcia-Segui, A. (2017). Adenomectomia laparoscopica: evolucion de la tecnica y resultados [Laparoscopic adenomectomy: Evolution of the technique and results]. *Archivos espanoles de urologia,* 70(8), 695-706.

[8] Garcia-Segui, A., Verges, A., Galan-Llopis, J. A., Garcia-Tello, A., Ramon de Fata, F., & Angulo, J. C. (2015). "Knotless" laparoscopic extraperitoneal adenomectomy. *Actas urologicas espanolas,* 39(2), 128-136. https://doi.org/10.1016/j.acuro.2014.05.011

[9] Gravas, S., Cornu, J. N., Gacci, M., Gratzke, C., Herrmann, T. R. W., Mamoulakis, C., ... & Tikkinen, K. A. O. (2019). *Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). (European Association of Urology. Guidelines).* European Association of Urology. https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/

[10] Kachmazov, A. A., Keshishev, N. G., Gurbanov, Sh. Sh., Kovchenko, G. A., Osipov, O. V., Grigor'eva, M. V., ... & Alekseev, B. Ya. (2016). Технические аспекты выполнения экстраперитонеоскопической аденомэктомии у больнх с доброкачественной гиперплазией предстательной железы больших размеров [Technical aspects of extraperitoneoscopic adenomectomy in patients with large volume benign prostatic hyperplasia]. *Экспериментальная и клиническая урология - Experimental & Clinical Urology,* 3, 90-94.

[11] Kotov, S. V., Mamaev, I. E., Yusufov, A. G., Guspanov, R. I., Perov, R. A., Belomytcev, S. V., ... & Serouhov, A. Yu. (2018). Лапароскопический доступ при позадилонной аденомэктомии в сравнении с традиционным - малый опыт на фоне большого [Laparoscopic access in retropubic adenomectomy versus traditional access. Little experience amidst a considerable one]. *Экспериментальная и клиническая урология - Experimental & Clinical Urology,* 1, 92-98. doi: 10.29188/2222-8543-2018-9-1-92-98

[12] Kulis, T., Hudolin, T., Penezic, L., Zekulic, T., Saic, H., Knezevic,

N., & Kastelan, Z. (2022). Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal Senhance radical prostatectomy. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery: MRCAS,* 18(1), e2344. https://doi.org/10.1002/rcs.2344

[13] Manfredi, M., Fiori, C., Peretti, D., Piramide, F., Checcucci, E., Garrou, D., ... & Porpiglia, F. (2020). Laparoscopic simple prostatectomy: complications and functional results after five years of follow-up. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology,* 72(4), 498-504. https://doi.org/10.23736/S0393-2249.19.03526-4

[14] Manickam, R., Nachimuthu, S., Kallappan, S., & Pai, M. G. (2018). Laparoscopic adenomectomy in BPH - Does it have a role today? *Asian journal of urology,* 5(1), 37-41. https://doi.org/10.1016/j.ajur.2017.11.008

[15] Mariano, M. B., Graziottin, T. M., & Tefilli, M. V. (2002). Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology,* 167(6), 2528-2529. PMID: 11992078

[16] Martin Garzan, O. D., Azhar, R. A., Brunacci, L., Ramirez-Troche, N. E., Medina Navarro, L., Hernandez, L. C., ... & Sotelo Noguera, R. J. (2016). One-Year Outcome Comparison of Laparoscopic, Robotic, and Robotic Intrafascial Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of endourology,* 30(3), 312-318. https://doi.org/10.1089/end.2015.0218

[17] McCullough, T. C., Heldwein, F. L., Soon, S. J., Galiano, M., Barret, E., Cathelineau, X., ... & Rozet, F. (2009). Laparoscopic versus open simple prostatectomy: an evaluation of morbidity. *Journal of endourology,* 23(1), 129-133. https://doi.org/10.1089/end.2008.0401

[18] Pariser, J. J., Packiam, V. T., Adamsky, M. A., & Bales, G. T. (2016). Trends in Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Current urology reports,* 17(8), 57. https://doi.org/10.1007/s11934-016-0610-6

[19] Porpiglia, F., Volpe, A., Billia, M., Grande, S., Renard, J., Poggio, M., & Scarpa, R. M. (2008). Laparoscopic transcapsular simple prostatectomy (Millin): our experience after 50 cases. *Eur. Urol. Suppl.,* 7 (3), 202. https://doi.org/10.1016/S1569-9056(08)60521-7

[20] Ramon de Fata Chillon, F., Nunez Mora, C., Garcia Mediero, J. M., Cabrera Castillo, P., Garcia Tello, A., & Angulo Cuesta, J. (2010). Adenomectomia extraperitoneal laparoscopica: descripcion tecnica quirurgica y resultados preliminares [Laparoscopic extraperitoneal adenomectomy: surgical technique and preliminary results]. A*ctas urologicas espanolas,* 34(9), 806-810.

[21] Shaprynskyi, V. O., Gorovyi, V. I., Baralo, I. V., Kapshuk, O. M., Suleimanova, V. G., Horovyi, O. V., ... & Hural, D. M. (2021). Immediate and long-term results of retropubic prostatectomy and simultaneous preperitoneal hernia repair in patients with benign prostatic hyperplasia and inguinal hernia. *Reports of Vinnytsia National Medical University,* 25(4), 610-615. https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-17

[22] Shaprynskyi, V. O., Gorovyi, V. I., Baralo, I. V., & Kapshuk O. M. (2021). *Залобкова простатектомія в хірургічному лікуванні доброякісної гіперплазії простати. Посібник [Retropubic prostatectomy in surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Helper].* Вінниця: ТОВ "ТВОРИ" - Vinnytsia: Limited Liability Company "WORKS".

[23] Smith, J. A., Howards, S. S., Preminger, G. M., & Dmochowski, R. R. (2018). *Hinmann's atlas of urological surgery*. (4rd. ed.). Elsevier Saunders.

[24] Trifonov, G. T. (2018). *Endoscopic Extraperitoneal Transvesicocapsular Adenomectomy of Prostate (EETAP): A New Operative Method with an Innovative Learning Protocol for Its Performance.* In (Ed.), Prostatectomy. IntechOpen. https://doi.org/10.5772/intechopen.82225

[25] van Velthoven, R., Peltier, A., Laguna, M. P., & Piechaud, T. (2004). Laparoscopic extraperitoneal adenomectomy (Millin): pilot study on feasibility. *European urology,* 45(1), 103-109. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.07.002

[26] Wein, A. J. (2016). *Campbell-Walsh Urology*. (11th ed.). Philadelphia: Elsevier.

[27] Wu, S. Y., Chang, C. L., Chen, C. I., & Huang, C. C. (2021). Comparison of Acute and Chronic Surgical Complications Following Robot-Assisted, Laparoscopic, and Traditional Open Radical Prostatectomy Among Men in Taiwan. *JAMA network open,* 4(8), e2120156. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20156

[28] Xing, N., Guo, Y., Yang, F., Tian, L., Zhang, J., Yan, Y., ... & Niu, Y. (2012). Laparoscopic simple prostatectomy with prostatic urethra preservation for benign prostatic hyperplasia. *Translational andrology and urology,* 1(1), 9-13. https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2012.02.03

LAPAROSCOPIC RETROPUBIC PROSTATECTOMY IN THE SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (LITERATURE REVIEW)

Gorovyi V. I., Shaprynskyi V. O., Baralo I. V., Kapshuk O. M., Moraru-Burlesku R.P., Suleimanova V. G., Horovyi O. V., Dovgan I. I., Hural D. M.

Annotation. *The MEDLINE/PubMed database was searched for all original articles published between 2011 and 2022 analyzing the incidence, prevalence, complications and surgical treatment of benign prostatic hyperplasia using laparoscopic prostatectomy (including retropubic interventions) and open retropubic prostatectomy to compare advantages and disadvantages of the both approaches. It was found that transperitoneal approach was used in 104 (12.4%) patients, extraperitoneal - 739 (87.6%). Complications of the I degree according to Clavien-Dindo inpatient period were observed in 4 (0.5%) patients; complications of the II degree - 10 (1.2%), complications of the IIIa degree - 5 (0.6%). Complications of the III, IV and V degrees were not identified, mortality was absent. Complications of the I degree according to Clavien-Dindo after discharge from the hospital (up to 90 days of observation) were discovered in 42 (5%) patients, complications of the II degree - in 13 (0.6%). Laparoscopic prostatectomies had a low percentage of intraoperative blood transfusions (1.2%), strictures of the urethra/bladder neck (0.35%) and fistula formation (0.12%). No wound infection was observed in any patient. Laparoscopic prostatectomies have the significant advantages over open prostatectomies, and therefore they should be more widely used in Ukraine.*

Keywords: *benign prostatic hyperplasia, laparoscopic retropubic prostatectomy, open retropubic prostatectomy.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-29
УДК: 581.44:582.542.22:615.11:006.83

ВИКОРИСТАННЯ CALLISIA FRAGRANS L. У НАРОДНІЙ ТА ОФІЦІЙНІЙ МЕДИЦИНІ

Данилів С. І., Бучко О. В.
Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

Відповідальний за листування:
e-mail: *svetadanyliv@ukr.net*

Статтю отримано 16 листопада 2021 р.; прийнято до друку 24 грудня 2021 р.

Анотація. *Мета роботи - проаналізувати наукову літературу щодо хімічного складу та біологічної дії Callisia fragrans L. У статті розглянуто морфологічну будову інтродукованої рослини Каллізія запашна Callisia fragrant L. Проаналізовано літературні дані іноземних вчених про хімічний склад рослини, біологічну дію її сировини. Також описано основні фармакологічні властивості лікарської сировини Callisia fragrant L. Зібрано відомості про використання даної лікарської рослини в народній медицині різних країн світу та України в тому числі. Встановлено, що у деяких країнах Callisia fragrant L. використовується в офіційній медицині. У деяких зарубіжних країнах активно вивчається дана лікарська рослина та розроблено проект фармакопейної статті для Державної Фармакопеї. Таким чином, Callisia fragrant L. перспективна рослина для ґрунтовного вивчення її дії на організм та майбутнього використання в офіційній медицині.*
Ключові слова: *Callisia fragrans L., лікарська рослинна сировина, хімічний склад, фармакологічна дія.*

Вступ

Одним із методів пошуку новітніх джерел про високоефективні та нешкідливі фармацевтичні засоби є вивчення багаторічного досвіду народної медицини. До таких можливих джерел лікарських засобів, взятих з народної медицини є Каллізія запашна *Callisia fragrans* L. Історія застосування її налічує близько 2000 років [6].

Каллізія запашна (*Callisia fragrans* L.) належить до родини Коммелінових (*Commelinaceae*). Батьківщиною Каллізії спочатку вважалася Мексика. Багаторічна трав'яниста рослина Каллізія запашна в дикій природі зростає до двох метрів, у культурі - до 1 метра. Стебла Каллізії запашної є листяні, вузлуваті, міжвузля зближені. На одній рослині може бути два типи пагонів - вертикальні (прямостоячі) та горизонтальні. Від прямостоячих пагонів рослини в різні боки відступають горизонтальні пагони, які в народній медицині називають вусами. Вуса мають вигляд недорозвиненого листя. Листя Каллізії великі, чергові, довгасто-ланцетні, що досягають 20-30 см завдовжки і 5-6 см завширшки. Поверхня листя глянсова, темно-зелена. Основи листя, що утворюються на стеблах мають вигляд закритих піхв. Листя м'ясисті, шкірясті, з жовтими прожилками всередині. Суцвіття волоть 30-40 см. Квіти дрібні, запашні, актиноморфні, двостатеві, розміщені сидячими пучками із загнутим стручковидним листям. Приквітки білуваті, яйцеподібні або трьохдолькові, до 1 см завдовжки. Чашечка з прямими, довгастими, човноподібними трьома чашолистками, довжиною до 4-5,5 мм, які залишаються у плодах. Віночок діапетальний з білими або рожевими пелюстками, які за формою довгасті, ланцетні та довжиною 4,5-5,5 мм. Андроцей складається з шести тичинок, вільний, білий, ниткоподібний. Також є дволокулярні еліптичні пиляки, які розташовані на краю. Гінецей трилокулярний з двома яйцеклітинами довжиною 4 мм, волохатий. Плід трьохлопатевий і шестинасінний, в маленькій капсулі. Насіння має гостровидну нитчасту форму [13].

Батьківщиною є Мексика. Широко культивується в кількох країнах Північної Америки, Флориді, Вест-Індії, Європі, Азії, у всіх кубинських провінціях.

Відомо близько сорока п'яти видів Каллізії. До найпоширеніших видів відносять: Каллізію елегантну (витончену) (*Callisia elegans* L.), Каллізію човноподібну (*Callisia navicularis* L.), Каллізію повзучу (*Callisia repens* L.), Каллізію відзначену (*Callisia insignis* L.). Як лікарська рослина в народній медицині в основному використовують Каллізію запашну (*Callisia fragrans* L.) [14].

У 20-ті роки минулого століття американські вчені в США (Гарвардський університет) та Канаді почали детальне вивчення лікувальних властивостей рослин, які використовувалися аборигенами Латинської Америки. Серед 30 тис. досліджених рослин насамперед звернули увагу на Каллізію, відому завдяки сильній ранозагоювальній дії, нею також лікували болі в суглобах, рани, виразки та забої. Лікувальних властивостей рослині *Callisia fragrans* L. надають унікальні за складом і концентрацією біологічно активні речовини (БАР) [8].

Метою роботи було провести аналіз наукової літератури, що стосувалась вивчення хімічного складу та біологічної дії на організм людини рослини *Callisia fragrans* L.

Робота є ініціативною.

Матеріали та методи

Проведено огляд літературних джерел з 2000 року до 2021 року включно. Пошук у науковій медичній літературі включав терміни Callisia fragrans L., хімічний склад, фармакологічні властивості, використання в ме-

дичній практиці. Після детального аналізу усіх публікацій було обрано 20 робіт, що включені у дану оглядову статтю.

Результати. Обговорення

Дослідження хімічного складу соку Каллізії запашної були проведені ще в середині XX ст. Зарубіжними дослідниками у соку Каллізії було виявлено речовини, що впливають на уповільнення процесів доброякісних та онкологічних новоутворень людини [17].

Стебло, листя та горизонтальні пагони Каллізії запашної містять велику кількість вітаміну А й аскорбінової кислоти, а також вітаміни В2, В3, В5. Каротиноїди, що знаходяться в листі Каллізії запашної є провітаміном вітаміну А. У складі трави виявлено мікро- та макроелементи: магній, натрій, калій, хром, залізо, нікель, мідь, ванадій, марганець та кобальт. Відомо, що ці біогенні стимулятори посилюють дію інших корисних речовин [12].

Крім того, в листі і стеблах Каллізії запашної містяться прості та складні цукри, амінокислоти, органічні кислоти, фенольні та тритерпенові сполуки, алкалоїди.

Сік Каллізії запашної містить залізо, хром. Стероїди соку Каллізії мають естрогенну активність, а також антибактеріальну, антисклеротичну, протипухлинну дію, нормалізують обмін речовин [1].

Пектини, знайдені у складі соку Каллізії запашної, є природними безпечними адсорбентами, які виводять радіонукліди, шлаки, важкі метали, синтезують вітаміни групи В, нормалізують мікрофлору кишечника. Завдяки пектинам, що знаходяться в Каллізії запашної, в організмі відбувається процес зв'язування шкідливих токсинів та їх виведення [5].

За даними дослідження, проведеними на базі П'ятигорської держударчої фармацевтичної академії, в соку Каллізії запашної присутні такі компоненти: екстрактивні речовини - 35,0±1,30%; полісахариди - 2,60±0,06%; алкалоїди - 1,20±0,09%; сапоніни - 17,15±1,0%; дубильні речовини - 0,87±0,04%; органічні кислоти - 0,64±0,07%; аскорбінова кислота - 0,02±1,20%; флавоноїди - 0,40±0,02%; сухі речовини - 2,22% та 100%; зольність - 0,67% та 30,37%; амінокислоти - 0,007% та 3,20% [9, 17].

Доведено, що амінокислоти, що містяться в сировині Каллізії запашної, є вихідним матеріалом для біосинтезу цілого ряду фізіологічно активних сполук: ауксинів, ферментів, алкалоїдів, поліфенолів, вітамінів та ін. Володіючи широким спектром фармакологічної дії, вони можуть також надавати мікроелементам та іншим речовинам здатність легко засвоюватися, одночасно потенціючи їх ефект [11].

У пагонах Каллізії запашної встановлено наявність флавоноїдів, фітостероїдів, вітамінів, амінокислот, цукрів та інших речовин.

У листях рослини містять до 0,5% ефірних олій, дубильні речовини й органічні кислоти. У стеблі рослини присутні алкалоїди, флавоноїди, дубильні речовини, вищі вуглеводні [18].

Пригнічення різного роду інфекцій можливе через присутність у Каллізії біологічно активних речовин. Крім того, рослина здатна покращувати обмін речовин, зміцнювати систему кровообігу, імунітет, сприяти виведенню шлаків з організму, має болезаспокійливу властивість, впливати на загоєння ран і надавати протипухлинну дію [15].

Препарати, одержані з використанням Каллізії запашної, є найпотужнішими біогенними стимуляторами широкого спектра дії [2, 10, 20]. Про лікувальні властивості Каллізії запашної на даний момент є велика кількість повідомлень, проте, найбільша частина з них опублікована не в наукових виданнях, а в популярних журналах і навіть в газетах.

Народній медицині добре відомі корисні властивості даної рослини, саме тому вона дуже широко використовується як альтернатива традиційній медицині. З Каллізії готують відвари, настої, настоянки, олію, мазі. Вважається, що рослина позитивно впливає на організм як при внутрішньому, так і зовнішньому застосуванні [7].

Відвар на основі сировини Каллізії запашної використовується при інфекціях, сечокам'яній хворобі, шлунково-кишкових захворюваннях, порушеннях роботи імунної системи, а також для очищення організму від шлаків і токсинів. Каллізія містить вітаміни, макро- та мікроелементи, тому вона має загальнозміцнюючу, імуностимулюючу та тонізуючу дію [16].

Для різного роду лікування зазвичай використовується листя, стебла та горизонтальні пагони рослини, на яких утворилося не менше дев'яти коричнево-фіолетових вузлів [8].

Відвар на основі Каллізії запашної використовують для лікування печінки та шлунково-кишкового тракту, для профілактики простудних захворювань, лікування алергії та шкірних захворювань, а також нормалізації обміну речовин, зниження рівня холестерину та завдяки клітковині, що входить до складу рослини, покращення роботи травної системи та прискорення обміну речовин [4].

Настоянку з Каллізії запашної на спирту використовують для очищення організму, а також для лікування остеохондрозів, ударів, післяопераційних спайок, фібром, міом, поліпів і захворювань дихальної системи.

Сироп з листя рослини застосовується при кашлі, ГРВІ, бронхітах та інших простудних захворюваннях [6].

Олією з Каллізії запашної лікують шкірні захворювання, а також використовують для розтирання при артрозах, артритах, при хворобах шкіри та для всіх видів масажу [19].

Бальзам (готують зі спиртової настойки рослини) застосовується при ІХС, гіпертонії, атеросклерозі, варикозі, поліартриті, цукровому діабеті, виразці шлунку і дванадцятипалої кишки, аденомі простати.

Мазь із Каллізії використовують для лікування забитих місць, обморожень, трофічних виразок та різних шкірних захворювань [8].

Незважаючи на те, що Каллізія запашна широко за-

стосовується в народній медицині, наукової інформації про неї дуже мало.

У деяких країнах світу на даний час відбувається розробка проекту фармакопейної статті "Каллізії запашної пагони свіжі". Наводимо опис і характеристики сировини згідно даного проекту статті [3].

Зовнішні ознаки. Свіжі пагони Каллізії запашної досліджували неозброєним оком і за допомогою стереомікроскопа або лупи (10) відповідно до загальної фармакопейної статті "Методи аналізу лікарської рослинної сировини" [3].

Сировина складається з бічних пагонів, що складаються з 9-12 і більше ланок циліндричної форми діаметром до 1 см. Допускається наявність вертикальних паростків циліндричної форми діаметром до 3 см. Горизонтальні пагони мають недорозвинене листя довжиною 1-3 см, що розташовані між міжвузлями по спіралі, і закінчуються розетками молодого листя довжиною до 5-6 см. Вертикальні пагони мають велике просте ланцетовидне листя довжиною до 30 см, шириною до 6 см, сидяче, загострене на кінці. У місцях обриву листя видно залишки ниткоподібних жилок. Колір пагонів від світло-фіолетового до коричнево-фіолетового, колір листя зелений, до краю листової пластинки є світло-зелена облямівка. Запах при розтиранні слабкий, характерний.

Мікроскопія. Випробування проводять відповідно до загальних фармакопейних статей "Методи аналізу лікарської рослинної сировини" та "Техніка мікроскопічного та мікрохімічного дослідження лікарської рослинної сировини" [3]. Результати мікроскопічного дослідження сировини Каллізії запашної, що формують розділ "Мікроскопія" проекту ФС, представлені у роботі. В якості основних діагностичних ознак сировини необхідно виділити: наявність продихів тетрацитного типу на епідермі пагонів і на нижній стороні листя; рафіди та голчасті кристали в клітинах епідерми листя, наявність простих багаторядних волосків.

Якісні реакції. Справжність сировини підтверджують аналізом свіжого соку. 20 мл соку поміщають у хімічну склянку, додають 60 мл етилового спирту 95% і перемішують. Спостерігається випадіння пластівцеподібного осаду світло-коричневого кольору (полісахаридний комплекс) [3].

10 мл соку поміщають у конічну колбу, додають 5 мл реактиву Фелінга і нагрівають на водяній бані протягом 5 хв. Спостерігається випадіння червоно-коричневого осаду (монасахариди).

На лінію старту хроматографічної пластинки марки "Сорбфіл ПТСХ-АФ-А" розміром 1015 мм, попередньо витриманої протягом 1 год. в сушильній шафі при температурі 100-105°С, наносять 0,01 мл соку у вигляді смуги завдовжки близько 15 мм. Поряд з відривом близько 20 мм наносять 0,005 мл (10 мкг) розчину А СО глюкози (розділ "Кількісне визначення"). Пластинку з нанесеними пробами висушують на повітрі протягом 30 хв., поміщають у хроматографічну камеру, попередньо насичену протягом 1 год. сумішшю розчинників: етилацетат - ізопропіловий спирт - мурашина кислота (10:7:3) та хроматографують висхідним способом.

Коли фронт розчинників дійде до краю пластинки, її виймають із камери, висушують на повітрі протягом 30 хв. та обробляють свіжоприготовленою сумішшю: 0,5% спиртовий розчин карбазолу - сірчана концентрована кислота (1:1) і витримують протягом 5 хв. у сушильній шафі при температурі 100-105°С.

На хроматограмі випробуваного розчину спостерігається пляма від синьо-фіолетового до рожево-фіолетового кольору на рівні плями того ж кольору на хроматограмі розчину глюкози. Результати аналізу вважаються позитивними, якщо на хроматограмі розчину СО глюкози чітко видно пляму від синьо-фіолетового до рожево-фіолетового кольору з Rf близько 0,45 [3].

Числові показники. Сухого залишку у соку має бути не менше 1,6%; суми моносахаридів у соку в перерахунку на глюкозу - не менше 0,25%; втрата в масі при висушуванні повинна бути не менше 85%; золи загальної - трохи більше 17%; поламаних пагонів та листя - не більше 10%; органічні домішки не допускаються; мінеральної домішки - трохи більше 0,5% [3].

Сухий залишок у соку. Близько 0,5 кг сировини подрібнюють на м'ясорубці. Отриману масу віджимають через марлю до отримання 350 мл соку, після чого сік фільтрують через паперовий складчастий фільтр. 5,0 мл фільтрату поміщають у бюкс висотою 2-3 см і діаметром 5-7 см, попередньо висушений у сушильній шафі при температурі 105°С до постійної маси та зважений з точністю до 0,0002 г.

Сік випарюють на водяній бані до сухого залишку. Потім бюкс витримують у сушильній шафі при температурі 100-105°С протягом 3 год., після чого охолоджують в ексикаторі, залишок зважують.

Зберігання. Сировину зберігають не більше 48 годин при кімнатній температурі і не більше 10 діб при температурі від 4 до 10°С після заготівлі [3].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У соку Каллізії запашної міститься: екстрактивні речовини, полісахариди, алкалоїди, сапоніни, дубильні речовини, а також органічні кислоти, аскорбінова кислота, флавоноїди та амінокислоти.

2. Доведено, що амінокислоти, що містяться в сировині Каллізії запашної, є первісним матеріалом для біосинтезу ауксинів, ферментів, алкалоїдів, поліфенолів, вітамінів та цілої низки інших фізіологічно активних сполук. Каллізія, що володіє широким спектром фармакологічної дії, впливає на засвоєння та покращення ефективності інших речовин за рахунок наявності мікро- та макроелементів.

3. Завдяки фізико-хімічним властивостям рослини Каллізія запашна стала офіційно визнаною лікарською рослиною в деяких країнах світу, і використовується в

лікарських зборах для лікування найрізноманітніших захворювань у вигляді спиртових настоянок, відварів, мазей, масел, бальзамів, настоїв.

Отже, у пошуках джерел лікарської сировини слід звернути увагу на Каллізію запашну. Рослина представляє науковий інтерес щодо детальнішого вивчення якісного складу та кількісного вмісту речовин у рослинній сировині, а також використання Каллізії запашної у різних фармакогностичних поєднаннях.

Список посилань - References

[1] Dmitryukova, I. S. (2019). Физико-химические особенности сирья из Каллизии душистой [Physico-chemical peculiarities of raw material from *Callisia fragrant* L.]. В *Биотехнология: взгляд в будущее*, Материалы V междунар. науч.-практ. конф. (с. 15-17). [*Biotachnology: looking into the future*, Materials of the V Intern. scientific-practical. conf. (p. 15-17)]. Ставрополь: Изд-во СтГМУ - Stavropol: StGMU,. [In Russian].

[2] Hang, D. T. T., Hang, N. T. M., Anh, H. L. T., Nhiem, N. X., Hue, C. T., Binh, P. T., … & Phan Van Kiem (2015). 1H and 13C NMR assignments of new ecdysteroids from Callisia fragrans. *Magnetic Resonance In Chemistry: MRC,* 53(5), 379-382. doi: 10.1002/mrc.4214

[3] Ibragimov, T. A., Chelombytko, V. A., & Zylfykarov, Y. N. (2011). Исследования по разработке проекта фармакопейной статьи "Каллизии душистой побеги свежие" [Research on the development of a project of pharmacopoeial article "Fresh fragrant shoots of callisia"]. В *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.* [In *Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers*]. Пятигорск: Пятигорская ГФА. - Piatyhorsk: Piatyhorskaia GFA, 100-102.

[4] Ibragimov, T. A., Olennikov, D. N., Zilfikarov, I. N., & Eliseeva, U. M. (2008). Фармакогностическое исследование побегов каллизии душистой (микроскопия) [Pharmacognostic study of fragrant callisia shoots (microscopy)]. *Фармация - Pharmacy,* 7, 24-26.

[5] Le, T., Cao, D. K., Pham, T. V., Huynh, T. D., Ta, N. T. A., Nguyen, N. T. L., … & Dieu-Hien, Truong (2018). Changes in total phenol, flavonoid contents and anti-Lactobacillus activity of Callisia fragrans due to extraction solvent. *AIP Conference Proceedings*, 1954(1). https://doi.org/10.1063/1.5033411

[6] Muhina, E. (2006). Волшебные свойства золотого уса [The magical properties of the golden mustache]. *Газета "Копейка",* 12 от 31 марта 2006 года.

[7] Nikolaev, L. (2015). *Лечение золотым усом [Treatment with a golden mustache]* М.: Феникс - M.: Feniks Publ. ISBN: 5-222-05144-7

[8] Ogarkov, V. N. (2006). *Золотой ус в лечении болезней века [Golden mustache in the treatment of diseases of the century].* СПб: Весь - SPb.: Whole.

[9] Olennikov, D. N., Nazarova, A. V., Rokhin, A. V., Ibragimov, T. A., & Zilfikarov, I. N. (2010). Chemical composition of Callisia fragrans juice. II. Carbohydrates. *Chemistry of Natural Compounds,* 46(2), 273-275. DOI:10.1007/s10600-010-9585-6

[10] Olennikov, D., Ibragimov, T. A., & Zilfikarov, I. N. (2008). Chemical composition of Callisia fragrans juice. 1. Phenolic compounds. *Chemistry of Natural Compounds,* 44(6), 776-777. DOI:10.1007/s10600-009-9174-8

[11] Phan, L. T. M., Nguyen, K. T. P., Vuong, H. T., Tran, D. D., Nguyen, T. X. P., Hoang, M. N., … & Huu Hieu, Nguyen (2020). Supercritical Fluid Extraction of Polyphenols from Vietnamese Callisia fragrans Leaves and Antioxidant Activity of the Extract. *J. Chemistry,* 2020, Article ID 9548401, 7. https://doi.org/10.1155/2020/9548401

[12] Radnaeva, D. B. (2009). *Адаптогенные свойства и механизм действия растительного средства "Сок каллизии душистой"* (Дис. канд. мед. наук) [*Adaptogenic properties and mechanism of action of the herbal remedy "Juice of fragrant callisia". (abstract of candidate's thesis)*]. Ulan-Ude.

[13] Santos, M. (2020). Callisia fragrans (Lindl.) Woodson, a Little Known Succulent in Cuba. *Agrisost.,* 26(2), 1-6. ISSN-e: 1025-0247

[14] Semenova, L. V. (2002). Размножение, выращивание и использование растения *Callisia fragrans* (Lindl.) Woodson [Reproduction, cultivation and use of the plant *Callisia fragrans* (Lindl.) Woodson]. В *Методологические и методические основы исследований в области биологического и экологического образования: сб. науч. трудов* (с. 177-178) [In *Methodological and methodological foundations of research in the field of biological and environmental education: collection of scientific papers* (p. 177-178)]. СПб.: Изд-во РГПУ им. Герцена - SPb.: Publ. House of the RSPU named after Herzen.

[15] Shantanova, L. N., Alekseeva, E. A., Khobrakova, V. B., & Radnaeva, D. B. (2009). Стресспротективные и иммуномодулирующее свойства сока Callisia fragrans wood [Stressprotective and immunomodulating properties of Callisia fragrans wood juice]. *Сибирский медицинский журнал.- Siberian Med. J.,* 3,126-129.

[16] Shantanova, L. N., Radnaeva, D. B., & Cybikova, E. N. (2008). Актопротективные свойства сока из побегов Callisia fragrance L. [Actoprotective properties of juice from Callisia fragrans L.]. *Siberian Med. J.,* 6, 85-88.

[17] Shipovskaya, A. B., Myshkina, V. I., & Yusupova, K. A. (2006). Изучение физико-химических свойств каллизии душистой водных настоев [The study of the physico-chemical properties of fragrant callisia water infusions]. В *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. тр.* (с. 320-322) [*Development, research and marketing of new pharmaceutical products: collection of scientific papers* (p. 320-322)]. Пятигорск: Пятигорская ГФА. - Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA.

[18] Sohafy, S. M.E., Nassra, R. A., D'Urso, G., Piacente, S., & Sallam, S. M. (2021). Chemical profiling and biological screening with potential anti-inflammatory activity of Callisia fragrans grown in Egypt. *Natural Product Research*, 23(35), 5521-5524. https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1791113

[19] Ulybina, Y. U. N. (2016). *Золотой ус. Лечение и профилактика простудных заболеваний [Golden mustache. Treatment and prevention of colds].* Издатель: РИПОЛ классик - M.: Ripol Classic Publ. ISBN:9785790550898

[20] Yarmolinsky, L., Zaccai, M., Ben-Shabat, S., & Huleihel, M. (2010). M.M.MAnti-Herpetic Activity of Callissia fragrans and Simmondsia chinensis Leaf Extracts in Vitro. *The Open Virology Journal,* 4, 57-62. doi: 10.2174/1874357901004010057

USING OF CALLISIA FRAGRANS L. IN FOLK AND OFFICIAL MEDICINE

Danyliv S. I., Buchko O. V.

Annotation. *The aim of the work - to analyze the scientific literature about the chemical composition and biological action of Callisia fragrans L. The morphological structure of the introduced plant Callisia fragrans L. is considered in the article. Literary data of foreign*

scientists on the chemical composition of the plant, biological action of its raw materials are analyzed. The main pharmacological properties of medicinal raw materials Callisia fragrans L. are also described. Information on the use of this medicinal plant in folk medicine of different countries of the world and Ukraine is collected. It has been found that in some countries Callisia fragrans L. is used in official medicine. In some countries, this medicinal plant is being actively studied and the project of pharmacopoeial article for the State Pharmacopoeia has been developed. Thus, Callisia fragrans L. is a promising plant for a thorough study of its effects on the body and future use in formal medicine.
Keywords: *Callisia fragrans L., medicinal plant raw materials, chemical composition, pharmacological action.*

ISSN 1817-7883 eISSN 2522-9354

ХРОНІКА

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-30
УДК: 025.171(477.44-21)(090.1)(045)

КНИЖКОВІ СКАРБИ: КОЛЕКЦІЇ СЕКТОРУ РІДКІСНОЇ КНИГИ ТА РУКОПИСІВ НАУКОВОЇ БІБЛІОТЕКИ ВНМУ ІМ. М. І. ПИРОГОВА

Мазур О. П.
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: *libvnmu@gmail.com*

Статтю отримано 06 січня 2022 р.; прийнято до друку 04 лютого 2022 р.

Анотація. *У статті охарактеризовано книжкові колекції лікарів та науковців з фонду Наукової бібліотеки ВНМУ ім. М. І. Пирогова та висвітлено їх провенієнції.*
Ключові слова: *історія медицини, медичне краєзнавство, рідкісні та цінні видання, провенієнції, екслібрис, печатка, бібліотечний штамп, штамп книгопродавця.*

"Книги - люди в палітурках"
А. Макаренко

Наукова бібліотека ВНМУ ім. М. І. Пирогова бережно зберігає видання, які можна віднести до пам'яток української і світової культури. Серед них видання з різних галузей знань, переважно з медицини, є книги надзвичайно рідкісні за художнім оформленням, репринти, взірці палітурного мистецтва, мініатюрні, малоформатні та малотиражні. Фонд достатньо повно відображає етапи розвитку медичної науки та історію видавничої справи України, Росії, Європи, а штампи, примітки, екслібриси, літери на корінцях книг донесли до нас імена своїх власників.

Наприкінці XIX - початку XX ст. у Вінниці мешкала й працювала плеяда видатних лікарів і науковців, які зробили значний внесок у становлення і розвиток медицини та медичної освіти краю. Серед славетних імен згадуємо Л. Л. Дарашкевича, Г. Г. Бойно-Родзевича, М. М. Болярського, Л. І. Малиновського, Є. Я. Фішензона, Л. К. Морейніса та ін. Книги з їх особистих зібрань наразі займають виняткове місце серед цінних видань університетської бібліотеки та формують 24 колекції.

Значною є колекція книг зі штампом Вінницької окружної психоневрологічної лікарні. Із представників медичної спільноти закладу надзвичайно цінними є колекції Л. Л. Дарашкевича та Г. Г. Бойно-Родзевича.

Колекція Л. Л. Дарашкевича, психіатра, доктора медицини містить 12 книг. Протягом 1898-1931 рр. він працював у Вінницькій окружній психіатричній лікарні: спочатку на посаді молодшого ординатора, у 1909 р. - старший ординатор, згодом - завідувач медичної частини, у 1928 р. - заступник головного лікаря, з 1929 р. - головний лікар Вінницької психіатричної лікарні. Надзвичайно рідкісним і одним із найстаріших видань бібліотеки у цій колекції є видання A. C. Celsi "De medicina" (Bassilae, 1748) та "Lehrbuch der Anatomie des Menschen" C. E. E. Hoffmann (Erlangen, 1886), які мають провенієнції "Leon Darashkewich". Книга М. М. Топоркова "Вторичное слабоуміе послѣ аменціи Meynert'a" (Казань, 1905) містить дарчий напис: "Глубокоуважаемому Леону Людвиговичу доктору Дарашкевичу автор 16 мая 906".

Дбайливо зберігають бібліотекарі ***книжкову колекцію Г. Г. Бойно-Родзевича***, відомого лікаря-психіатра, доктора медицини, директора Вінницької психіатричної лікарні (1908-1928). Підбірку науковця складають книги з фізіології, психології, мікробіології, психіатрії, гігієни російською, німецькою та французькою мовами 1884-1928 рр. видання та мають власницький напис "Г. БойноРодзевич". Книги містять чисельні маргіналії та підкреслення. У його колекції вражає шикарно оформлений конвалют "Основанія психологіи" з "Сочиненій Герберта Спенсера" (С.-Петербург, 1897) - єдина книга в фонді бібліотеки відомого англійського філософа і соціолога. Видання оформлено спеціально для Г. Бойно-Родзевича, - має на корінці вигравірувані літери G.Б.-Р., а на форзаці й нахзаці власницькі написи "Г. БойноРодзевич" і багаточисельні підкреслення, особливо, у розділах "Субстанція души" та "Эсто-физіологія". Надзвичайно цікавою в колекції є книга відомого французького психолога, засновника соціальної психології Г. Тардта "Преступникъ и преступленіе" (Москва, 1906) серії "Библіотека для самообразованія".

Колекція Л. І. Малиновського, засновника Вінницької Пироговської лікарні складається з його прижиттєвих наукових праць: "Наблюденія Винницкой Больницы надъ аппендицитъ-илеусами", "Отчеты Винницкой больницы. Текущіе факты, теоріи и проблемы въ ученіи о перитонитахъ", "Статистико-хирургическій отчетъ Винницкой больницы за 1908, 1909 и 1910 гг." (Кам'янець-Подільський, 1911), "Phagedaena vulnerum" (Вінниця, 1915), з інскриптами "Глубокоуважаемому Д-ру Фишензону". Видання "Догмы асептики" (Вінниця, 1916) має нерозбірливий власницький напис "А. Смирн….". У колекції хірурга Л. І. Малиновського є дисертації на ступінь доктора медицини: М. Г. Іоффе "Объ измѣненіяхъ нервовъ подъ вліяніемъ массажа" (Юрьев, 1911) з написом "*Дорогому Людвигу Івановичу Малиновскому от благодарного автора*"; І. Ф. Рудницького "Къ вопросу

объ измѣненіяхъ въ тканяхъ конечностей, подвергавшихся замораживанію" (Юрьев, 1899) - "*Многоуважаемому Товарищу Л. И. Малиновскому от автора. Дерпт 190 г.*"; С. М. Рубашева "Хирургическое леченіе эмфиземы легкихъ въ связи съ ея патогенезомъ" (Москва, 1912) - "*Многоуважаемому Людвигу Ивановичу Малиновскому от автора*". Працюючи у Вінницький земський лікарні, Л. І. Малиновський отримав в дар працю Л. І. Куцевола-Артемовського "Хирургическая факультетская клиника Императорскаго Университета Св. Владиміра …" (Київ, 1885) з дарчим написом: "*Дорогому Товарищу и пріятелю Доктору Людвигу Ивановичу Малиновскому отъ Д-ра С. М. Щерб… 20.04.1907 г.*".

Невелика книжкова ***колекція Ю. Я. Фішензона***, доктора медицини, професора, першого завідувача кафедри факультетської терапії містить видання з анатомії, фізіології, мікробіології, хірургії, акушерства, інфекційних і венеричних хвороб тощо. Власницькі написи на книгах французькою і російською мовами ніби коментують його життєвий шлях: "Fischenson", "Fischenson stud. med.", "Fiscenson cand. med." і "Dr. Fischenson". Частина видань є згадкою про його тісну співпрацю з Л. І. Малиновським під час Першої світової війни. Книга Ю. Я. Фішензона "Огнестрѣльныя раненія легкихъ въ средней эвакуаціонной зонѣ" (Вінниця, 1916) має дарчий напис "*Людвигу Ивановичу Малиновскому Главному Врачу Винницкаго Земскаго Госпиталя посвящаю эту работу*". Л. І. Малиновський, у свою чергу, також дарував власні праці колезі, що відомо з наведених вище інскриптів.

До книжкової колекції Ю. Я. Фішензона, належить також "Курсъ общей терапіи внутреннихъ болѣзней" М. В. Яновського (С.-Петербург, 1913), що засвідчує власницький напис "Д-r Fiscenson пр." та книги з дарчими написами від колег та співробітників. Серед них праця А. М. Мєркова "Нарис санітарного стану сучасного Поділля" (Вінниця, 1929), який на авантитулі своєї книги залишив дарчий напис: "*Зам. председателя Винницкого научного объединения врачей Д-ру Е. Я. Фишензону от автора 21.10.39. Винница*". К. Ц. Полтович - власник кабінету лікарської гімнастики, масажу і ортопедії, що знаходився за адресою: Київ, Володимирська, 27 (як свідчить публікація в газеті "Кіевлянинъ" (Київ, 1903), - подарував Ю. Я. Фішензону власну працю "Гигіеническое и лечебное значеніе механотерапіи въ дѣтскомъ возрастѣ" (С.-Петербург, 1901), про що засвідчує інскрипт "*Многоуважаемому товарищу Евфимію Яковлевичу Фишензону от автора*" [4]. У колекції Ю. Я. Фішензона є справжня бібліографічна рідкість - "Руководство къ патологіи и терапіи преимущественно съ физіологической и патолого-анатомической точки зрѣнія" Ф. Німейера (Київ, 1862) з дарчим написом на титульному аркуші: "*Многоуваж. Ефиму Яковлевичу А. Г. Л. 1934*". Не вдалося визначити ці загадкові літери "А.Г.Л.", але подарувати таке фундаментальне видання могла людина, яка високо цінувала Ю. Я. Фішензона як науковця та лікаря.

Цікавою є ***колекція М. М. Болярського***, доктора медицини, професора. М. М. Болярський у 1921-1939 рр. очолював Вінницьку Пироговську лікарню, був одним із засновників Вінницького медичного інституту, перший заступник директора з науково-навчальної та адміністративно-господарської частини, перший декан інституту. Організував кафедру госпітальної хірургії та очолив кафедру факультетської хірургії. Він був одним із знаних лікарів Вінниці. У фонді бібліотеки зберігаються книги з його автографами, власницькими написами та приміткаами. Провенієнції цікавлять з точки зору своєї інформативності про формування особистої бібліотеки професора, яка формувалася протягом всього життя. На особливо цінному, рідкісному, прижиттєвому виданні М. І. Пирогова "Хирургическая анатомія артеріальныхъ стволовъ и фасцій" (С.-Петербург, 1881) є підпис "Бол…", з характерним завитком. Більш повний власницький підпис "Н. Н. Болярс…" містить книга П. О. Смоленського "Простѣйшіе способы изслѣдованія и оцѣнки доброкачественности съѣстныхъ припасовъ, напитковъ, воздуха, воды, почвы, жилищъ, освѣтительныхъ матеріаловъ и проч." (С.-Петербург, 1909), яка була необхідною лікарю-хірургу та директору-господарнику Пироговської лікарні у 1917-1939 рр. Написами "Др. Бол…" позначено книгу Пл. Тіхова "Туберкулезъ суставовъ и костей" (Томск, 1909) та дисертацію на ступінь д-ра медицини В. Ф. Ясенецького-Войно "Регіонарная анэстезія" (Петроград, 1915).

У 1910 р. М. М. Болярський успішно захистив дисертацію "Къ вопросу о травматическихъ поврежденіяхъ печени" на ступінь д-ра медицини і тому наступні книги в його бібліотеці мають екслібриси "Докторъ Медицины Н. Н. Болярській" (Wullstein "Руководство по хирургіи" (С.-Петербург, 1913), на корінцях 1-3 томів крім власницького штампу вигравірувано ще літери "Н. Б."; F. Pelz-Leusden "Ученіе о хирургическихъ операціяхъ" (С.-Петербург, 1912) та "Діагностика болѣзней мочеполовыхъ органовъ" (С.-Петербург, 1911) Б. М. Хольцова - вчителя М. М. Болярського під час його роботи у хірургічному відділенні Обухівської лікарні (С.-Петербург).

У 1934 р. Миколі Миколайовичу було присвоєно вчене звання професора, тому наступні видання з його колекції "Руководство по урологии" Б. М. Хольцова (Ленинград, 1924) та "Практическое Руководство по военно-полевой хирургіи" Р. Р. Вредена (С.-Петербург, 1911) уже містять власницький штамп "Профессор Хирургии Николай Николаевич Болярский" та власницький напис "Н. Болярск…". Про повагу й вдячність лікарю, хірургу, викладачу свідчать дарчі написи на книгах, які йому дарували: "Руководство къ топографической анатоміи въ примѣненіи къ хирургіи" P. Tillaux (С.-Петербург, 1884) "Глубокоуважаемому дорогому Профессору Н. Н. Балярскому студ. Л. Гаген февраль 1937 г. Винница"; "Руководство практической хирургіи" під ред. E. von Bergvanna, P. von Bruns'a, J. Mikulicz-a (Москва, 1901) позначено

щирою присвятою: "*Глубокоуважаемому Николаю Николаевичу Болярскому на память от признательной пациентки-коллеги В. Бачинской 11 мая 1920 г.*".

Однією з найбільших книжкових колекцій фонду - є ***колекція Л. К. Морейніса***, хіміка-фармацевта, професора ВМІ, першого завідувача кафедри хімії та фармакології (1934-1937). Всі книги мають власницький напис "Л. К. Морейніс" та складається переважно з видань першої чверті XX ст., серед них є й рідкісні книги - "Аналитическая химія" Жерара і Шанселя (Санкпетербург, 1864), "Краткая фармакознозія" Ю. Трапа (С.-Петербург, 1881) та два прижиттєвих видання Д. Менделеева - "Органическая химія" (Санктпетербург, 1861) та "Основы химіи" (С.-Петербург, 1889). Прижиттєві видання вчених - виключний інтерес для читачів, оскільки у них виражено волю автора з розміщення матеріалу та оформлення книги - гравюри, рисунки, таблиці, палітурка, віньєтки - все це характеризує смак і фінансові можливості автора та власника видань. Книга "Курсъ гигіены" Ф. Ф. Ерісмана (Москва, 1887) за збігом обставин стала справжньою сенсацією колекції. У жовтні 2020 р. Вінницький краєзнавчий музей при оформленні експозиції про освіту Поділля представляв парту Ерісмана, книги якого у Вінниці є тільки в колекції Л. К. Морейніса.

Колекція Карла Івановича Лане (1861-?), фармацевта, лектора Вінницького фармацевтичного технікуму містить видання німецькою мовою з аналітичної та органічної хімії, історії хімії, хімічного аналізу, фармакопеї. Він викладав історію аптечної справи, аптечне рахівництво та законодавство, судову хімію, фармацію. Всі його книги помічено інскриптами "CLane", "Лане". На двох виданнях, крім власницького напису, присутній ще дарчий, однакового змісту: "*Дорогому Саломону Ефремовичу за отзывчивость и добросовестность отношении к своим работам при совместной службе в фарм-Техникуме, фарм-Институте и Мед-Институте отчасти старый его преподаватель всего, всенаилучшего, главным образом здоровья, и как знающему молодому человеку блестящую будущность. Ваш любящий Карл Иванович Лане Винница 7/VI 1936 года*".

Цікавою ***колекцією*** фонду є добірка книг ***М. В. Оксенгорна***, які форзаці, титульному аркуші, сторінках, нахзаці мають багаточисельні власницькі штампи "Докторъ М. В. Оксенгорнъ". А. Глушковецький у монографії "Демократія у провінції" зазначає, що лікар М. В. Оксенгорн: "Купець, лікар, власник садиби (прибутковий будинок, споруджений 1907-1909 рр. за проєктом Г. Артинова), закінчив Московський університет, прихильник конституціоналізму та рівноправності євреїв" [5]. Це, наразі, всі відомості про вінницького лікаря. Нині будинок лікаря Оксенгорна (вул. Оводова, 6) реставрований й вабить туристів. Його колекція містить видання з різних галузей медицини: патології, терапії, хірургії, гінекології, офтальмології, оториноларингології, неврології, стоматології, фізіотерапії тощо. Переважна більшість книг - це фундаментальні видання відомих книговидавців, серед яких П. А. Брейтігам, Н. П. Петров, К. Ріккер, Е. Веймар, А. Мамонтов, А. Траншель, М. І. Румш та видавництва "Практическая Медицина". На деяких виданнях штамп Оксенгорна відтиснено зверху власницьких написів інших власників книг: "студентъ Креминскій Н.", "докторъ Н. Я. Креминскій" та "студента Василія Кузнецова". Серед найцінніших книг у колекції М. В. Оксенгорна можна відмітити декілька томів "Руководства къ частной патологіи и терапіи" за редакцією д-ра Г. Цимссена, проф. клініч. медицини в Мюнхені, які були видані Б. В. Хавкіним у 1879-1881 рр. За змістом, якістю паперу, шрифтом та оформленням їх по праву можна віднести до кращих взірців поліграфічної справи.

Виняткову цінність з погляду практикуючого лікаря має ***колекція книг харківського лікаря Л. Г. Маргуліса***. Власницький штамп "Докторъ Левъ Григорьевичъ Маргулисъ" мають 5 книг, виданих у серії "Карманный медицинский атласъ": "Атласъ и краткія основы патологической анатоміи" О. Боллінгера (С.-Петербург, 1897), "Атласъ и краткія основы травматическихъ переломовъ и вывиховъ" О. Гельферіха (С.-Петербург, 1895), "Атласъ и краткія основы гинекологіи" О. Шеффера в 3-ох томах (С.-Петербург, 1895-1896). Всі атласи кишенькового розміру, прекрасного оформлення та мають вкладні аркуші кольорових рисунків. Решта книг колекції - видання з анатомії, патології, хірургії. Цікаво, що майже всі книги з бібліотеки Л. Г. Маргуліса або видані в Харкові, або мають на титулі штампи харківських магазинів: "Ф. А. Іогансонъ", "В. и А. Бирюковы въ Харьков?", "Ф. К. Миллеръ" - у яких, можливо, були й придбані. "Руководство къ изученію акушерства" Е. Бума (С.-Петербург, 1908) має напис червоним чорнилом "1913.1.28 куплено в Науч. мысли. Дра Маргулиса", а нижче червоним закреслено "Изъ книг Павла Кривецкаго 19 22.IX 09 г. Харьков". Дві книги "Краткій учебникъ акушерства женскихъ болѣзней, ухода за новорожденными, анатоміи, физіологіи и подачи первой помощи въ несчастныхъ случаяхъ" А. І. Малишенко (Харьковъ, 1919) і "Техника реакціи проф. Е. Abderhalden'a (діализаціонный методъ)" д-ра І. А. Євніна (Харьковъ, 1914) мають дарчі написи: "*Глубокоуважаемому коллеге Д-ру Маргулису от автора 9.09.19 Харьков Д-р Малышенко*" і "*Глубокоуважаемому Льву Григорьевичу Д-ру Маргулису отъ И. А. Евнина 12.5.14 г.*" відповідно. На деяких книгах крім власницьких штампів Л. Г. Маргуліса, є ще написи інших власників "В. Тихомиров" та "Ф. Н. Траганудаки".

Колекція книг Франца Миколайовича Траганудакі налічує 20 примірників. У харківській газеті "Южный Край" від 13 (25) жовтня 1895 р. зазначено: "Докторъ ТРАГАНУДАКИ принимаетъ больных сифилисомъ и бол?зни мочеполовыхъ органовъ. Отъ 10-12 утра и 5-7 веч. - Екатеринославская ул., д. Муравьева, № 25. Б. 100-12" [3]. Лікар Траганудакі збирав свою бібліотеку наполегливо, ґрунтовно, з любов'ю. У його добірці представлено рідкісні видання кінця XIX ст. (1876-1883), які мають історичну й наукову цінність. Переважна більшість

книг його колекції - це видання із заздалегідь поданою заявкою до палітурного оформлення: на корінцях палітурки при друці наносилося орнаментально-шрифтове тиснення - "Ф. Траганудаки", "Ф.Н.Т.", "Траганудаки". Крім того, титули та сторінки книг позначені рельєфними та чорнильними штампами "Ф.Н.Т.", "Докторъ Ф. Н. Траганудаки", інскриптами: "Изъ книгъ Ф. Н. Траганудаки". Колекція складається з підручників та керівництв з патології, терапії, фізіології, хірургії та видань з діагностики, фармакології, хімії тощо. В колекції Ф. М. Траганудакі є прижиттєве видання М. І. Пирогова "Военно-врачебное дѣло и частная помощь на театрѣ войны въ Болгаріи и въ тылу дѣйствующей арміи въ 1877-1878 гг." (С.-Петербург, 1879). Невідомо, чи мав відношення лікар Траганудакі до судової медицини, але у його колекції є рідкісна книга "Руководство къ патологоанатомической діагностикѣ и вскрытію труповъ" І. Орта (Харків, 1877). На форзацах деяких видань написано прізвища інших власників: "И. Мазингъ" та "Л. Г. Маргулисъ".

Винятковий інтерес представляє ***книжкова колекція Г. Л. Амчиславського***, сформована за власницьким штампом "Врачъ Г. Л. Амчиславскій". Крім зазначеного інскрипту, деякі видання мають ще один - "Полтавський Медичний Виробн. Інститут імені Канторовича". Книжкову колекцію Г. Л. Амчиславського складають видання з фармакології, гінекології, практичного та оперативного акушерства, дерматології, венеричних хвороб, які мають чисельні помітки в текстах. "Оперативное акушерство" акад. А. Я. Красовського (Санктпетербург, 1879) густо помережено підкресленнями і маргіналіями. На сторінках "Фармакології" д-ра Б. Шапіро (С.-Петербург, 1902), з передмовою проф. фармакології Харківського університету С. О. Попова, нанесено багато приміток, підкреслено окремі складові рецептів, записані власні спостереження про алкалоїди, формальдегід, хлоралгідрид та ін. Ця книга має два різнокольорових штампи "Врачъ Г. Л. Амчиславскій", "Докторъ И. Л. Амчиславскій" та інскрипт "Г. Амчиславскій". Оскільки на початку XX ст. у Полтавській губернії працювало декілька лікарів Амчиславських, в т.ч. Ілля Львович Амчиславський - лікар Єврейської лікарні Полтави та Йосип Львович Амчиславський - лікар с. Русновщина Полтавського повіту, тому можна припустити, що штамп "И. Л. Амчиславскій" належить саме їм [5]. Змістовною книгою колекції є "Ученіе объ изгнаніи плода и дѣтоубійствѣ" Dr. Heinrich Fabrice (С.-Петербург, 1906), яка за тематикою відноситься до одного з найбільших розділів судової медицини та розглядає багаточисельні методи дітовбивства та юридичну відповідальність за ці злочини, що були присутніми в практиці лікарів-акушерів. *За даними "Справочной книжки Полтавской губернии за 1906 г." (Полтава, 1906) Г. Л. Амчиславський працював лікарем 2-ї лікарської дільниці м. Кобеляки (вул. Царичанська, Кітайгородська, Ляшківська). В "Памятной книжкѣ Полтавской губернии на 1913 годъ" (Полтава, 1913) надруковано оголошення вільно практикуючого лікаря: "Амчиславский Гилель Лейбович, внутр. он же по женск. и акушер. (Екатерининская, № 34, телеф. № 167). Прием ежедн. от 9-11 час. утра и от 4-6 час. вечера."* [1, 2].

У бібліотеці зберігається невелика ***колекція книг А. Л. Попова***, яка має власницький штамп "Врач А. Л. Попов". Ймовірно, що це Андрій Леонович Попов, 1918 р.н., лікар, вчений, журналіст, син Леона Христофоровича Попова (1881-1919). Усі книги видані у 1902-1914 рр. С.-Петербурзьким видавництвом журналу "Практическая Медицина" та стосуються хірургії і травматології. Різноплановою за змістом є ***книжкова добірка лікаря М. М. Стадницького*** - це переважно підручники з терапії, хірургії та фармакології, які містять власницький штамп "Докторъ М. М. Стадницкій". На штампах, крім прізвища власника, є дата придбання та інскрипт: "М. М. Стадницкій-Колендо. 25.IX.1903". Рід Стадницьких-Колендо - давній і знатний, але, чи можна припустити, що лікар М. М. Стадницький належить до нього?

Бібліотека шанобливо зберігає книги з особистих бібліотек професорів ВНМУ, які були сформовані відповідно до їх наукових інтересів. Серед них ***колекція М. К. Венцківського***, доктора медицини, професора, завідувача кафедри акушерства і гінекології ВНМУ (1956-1961). Усі книги, зокрема, підручники, практичні керівництва та монографії з акушерства, гінекології та жіночих захворювань 1895-1934 рр. видання, мають власницький штамп "З книгозбірні професора М. К. Венцківського". Найстаріша книга у колекції - "Учебникъ акушерства со включеніемъ патологіи беременности и родильнаго періода" К. Шредера (С.-Петербург, 1895) за змістом, оформленням, збереженням відноситься до цінних і рідкісних видань бібліотеки.

У 2012 р. фонд бібліотеки поповнився книгами з особистої ***бібліотеки П. М. Серкова***, доктора біологічних наук, професора, академіка НАН України, протягом 1942-1953 рр. очолював кафедру нормальної фізіології ВНМУ. Понад сто книг з його бібліотеки займають чільне місце в бібліотеці. Колекція містить переважно видання з фізіології І пол. XX ст. Серед книг особливий інтерес представляють "Основы физиологии человека" Е. Г. Старлінга (Москва, 1934) з інскриптами: "Библіотека физіологической лабораторіи" та "Библіотека інституту Південно-Захід. ….мет. відділення". Окрасою професорської бібліотеки є прижиттєве видання В. М. Бехтєрева "Проводящіе пути спинного и головного мозга" (С.-Петербург, 1898) з дарчим написом: "*Глубокоуважаемому товарищу Проф. М. В. Яновскому отъ автора*". Книгу постійно вдумливо перечитують науковці університету. Рідкісним виданням в колекції є "Экспериментальная фармакологія, какъ основа лекарственнаго леченія" H. Meyer і R. Gottlieb (С.-Петербург, 1913). Декілька книг в колекції маюсь дарчі написи, як от: "*Профессору Филиппу Николаевичу с глубоким уважением и сердечной благодарностью автор (підпис) 9.X.74 г.*"

Разом з П. М. Серковим на кафедрі нормальної фізіо-

логії працювала ***Н. В. Братусь***, доктор медицини, професор, протягом 1965-1992 рр. завідувачка кафедри нормальної фізіології. Бібліотека успадкувала 145 книг з її книгозбірні. Рідкісних книг в колекції немає, проте, - це пам'ять про чудового науковця.

Колекцію Л. Г. Лєкарєва, доктора медицини, професора, завідувача кафедри соціальної гігієни та організації охорони здоров'я ВНМУ (1946-1979) сформовано в 2015 р. У дар отримано 12 томів "Большой медицинской энциклопедии" під редакцією Н. А. Семашка (Москва, 1934). Кожен том має власницький штамп: "Из книг проф. Лекарева Леонида Григорьевича".

У 2020 р. від нащадків професора ***Г. К. Палія***, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри мікробіології, вірусології та імунології ВНМУ (1976-2017), бібліотека отримала колекцію книг з власної бібліотеки науковця. Серед отриманих видань - переважно книги з мікробіології, видання самого вченого та кафедри мікробіології ВНМУ тощо. Кожне видання помічено власницьким штампом: "Доктор медицинских наук профессор Гордей Кондратьевич Палий". Багато книг мають дарчі написи. Книжкова колекція Г. К. Палія також може слугувати 45-річною історією видавничої діяльності кафедри університету.

Рідкісні видання, застарілі палітурки, пожовклі сторінки зі специфічним запахом століть… Важко бути байдужим, взявши до рук таку книгу - книгу, що приваблює давниною буття, своєю історією, долями їх авторів і власників видань, а ще - це особливий спосіб спілкування з тими лікарями, яких більше немає з нами, це можливість вчитися й прагнути розвиватися далі. А тому у перспективі діяльності наукової бібліотеки - всебічне розкриття книжкових колекцій, їх подальше дослідження і збереження.

Список посилань

[1] Амчиславский, Г. Л. (1913). Памятная книжка Полтавской губернии на 1913 год. https://bit.ly/3yMwinz

[2] Амчиславский, Г. Л. (1906). Справочная книжка по Полтавской губернии на 1906 год.

[3] Глушковецький, А. Л. (2010). *Демократія в провінції: вибори та діяльність депутатів Подільської губернії у Державних Думах Російської імперії: монографія.* Кам'янець-Подільський: ПП Буйницький О. А.

[4] Кіевлянинъ, (11 мая 1903 г.). Оголошення: К. Ц. Полтович.

[5]Южный край. Оголошення: Траганудаки Ф. Н.

BOOK TREASURES: COLLECTIONS OF THE SECTOR OF RARE BOOKS AND MANUSCRIPTS OF THE SCIENTIFIC LIBRARY OF NATIONAL PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSYA

Mazur O. P.

Annotation. *The article describes the book collections of doctors and scientists from the fund of the Scientific Library of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya and covered their provenance.*

Keywords: *history of medicine, medical local lore, rare and valuable editions, provenances, bookplate, seal, library stamp, bookseller stamp.*