

ISSN 2306-4269 (print)
ISSN 2520-2898 (online)

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(35) – 4(36) 2021

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014)
і затверджено Наказом МОНУ № 32 від 15.01.2018 р., за наказом
МОНУ № 612 від 07.05.2019 р. – у категорію «Б».

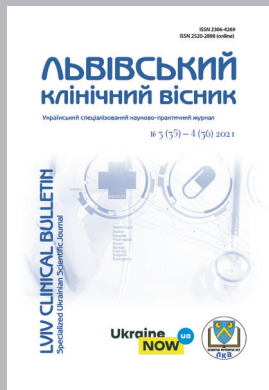
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals),
Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials
Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub,
Open Ukrainian Citation Index (OUCI)

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України
імені В. І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2021



Головний редактор

акад. НАНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**,
акад. НАНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**

Наукові редактори

проф. **Луцик О. Д.**, проф. **Радченко О. М.**

Відповідальний секретар

доц. **Фаюра О. П.**

Керівник проєкту

Стеців Я. Б.

Комерційний директор

Погребняк О. О.

Літературні редактори

Дячишин Л. В. (українська),

Содомора П. А. (англійська)

Провідний IT-фахівець

Павлів П. М.

Модератор (IT)

Скакун Ю. Я.

Коректор

Тростяничин О. А.

Комп'ютерне верстання

Гринчишин Т. В.

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол №6-ВР від 16.11.2021

Засновники:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012

Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТЗОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 21.12.2021

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 9,6.

Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

https://lkv.biz

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 3(35) – 4(36) 2021

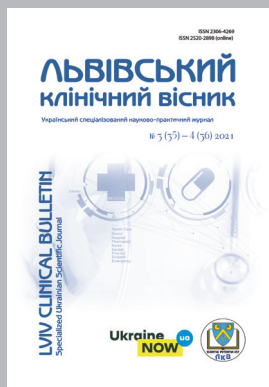
Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіоргадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Лончина В. А.** (Чикаго, США)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Скляров Є. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.** (Вінниця, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Чопей І. В.** (Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.** (Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.** (Львів, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)
проф. **Швед М. І.** (Тернопіль, Україна)

Редакційна рада:

доц. Абрагамович У. О. (Львів, Україна)	проф. Кравчун П. Г. (Харків, Україна)
проф. Вакалюк І. П. (Івано-Франківськ, Україна)	доц. Леб Б. (Відень, Австрія)
проф. Волошина О. Б. (Одеса, Україна)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Надрага О. Б. (Львів, Україна)
акад. НАНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	акад. НАНВОУ, проф. Новак В. Л. (Львів, Україна)
д-р філос. Грех Р. (Лондон, Велика Британія)	проф. П'єткєвіч П. (Познань, Польща)
доц. Гутор Т. Г. (Львів, Україна)	проф. Присяжнюк В. П. (Чернівці, Україна)
проф. Дутка Р. Я. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення у будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються лише за попередньої письмової згоди редакції і з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Editor-in-chief

Prof. O. Abrahamovych

Editors:

Prof. L. Markin, Prof. J. Kyiak

Scientific Editors

Prof. A. Lutsyk, Prof. O. Radchenko

Secretary

Assoc. Prof. O. Fayura

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editors

L. Dyachyshyn (Ukrainian),

P. Sodomora (English)

Leading IT-specialist

P. Pavliv

Moderator (IT)

Y. Skakun

Correction

O. Trostianchyn

Computer typesetting

T. Hrynchyshyn

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 6-SC since 16.11.2021

Founded by:

Danylo Halytsky

Lviv National Medical University

Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration

KB N 19230-9030PP since 08.08.2012

Issued by the State

Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrlytsya"

79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3

Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 21.12.2021. Format

60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

LCB:

<https://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

N 3(35) - 4(36) 2021

Editorial Board:

Prof. M. Abrahamovych (Lviv, Ukraine)

Prof. V. Andryushchenko (Lviv, Ukraine)

Prof. I. Chohey (Uzhgorod, Ukraine)

Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)

Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)

Assoc. Prof. O. Clifford (Queensland, Australia)

Prof. V. Denesiuk (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. H. Fadeenko (Kharkiv, Ukraine)

Prof. T. Giorgadze (Milwaukee, USA)

Prof. I. Katerenchuk (Poltava, Ukraine)

Prof. N. Kiladze (Tbilisi, Georgia)

Prof. M. Lewandowicz (Lodz, Poland)

Prof. V. Lonchyna (Chicago, USA)

Prof. S. Nyankovskyy (Lviv, Ukraine)

Prof. A. Payenok (Lviv, Ukraine)

Prof. R. Schwartz (New Jersey, USA)

Prof. O. Serhiyenko (Lviv, Ukraine)

Prof. M. Shved (Ternopil, Ukraine)

Prof. E. Sklyarov (Lviv, Ukraine)

Prof. M. Stanislavchuk (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. Y. Vares (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Assoc. Prof. U. Abrahamovych

(Lviv, Ukraine)

Dr. R. Gregg

(London, Great Britain)

Prof. R. Dutka

(Lviv, Ukraine)

Assoc. Prof. T. Gutor

(Lviv, Ukraine)

Prof. T. Hanych

(Uzhgorod, Ukraine)

Prof. O. Hnateyko

(Lviv, Ukraine)

Prof. O. Korkushko

(Kyiv, Ukraine)

Prof. P. Kravchun

(Kharkiv, Ukraine)

Prim. Doz. Dr. B. Leeb

(Wien, Austria)

Prof. W. Maksymowich

(Winnipeg, Canada)

Prof. A. Nadraga

(Lviv, Ukraine)

Prof. V. Novak

(Lviv, Ukraine)

Prof. P. Pietkiewicz

(Poznan, Poland)

Prof. V. Prysyazhnyuk

(Chernivtsi, Ukraine)

Dr. J. Sautner

(Wien, Austria)

Prof. I. Vakalyuk

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Prof. O. Voloshyna

(Odesa, Ukraine)

Prof. A. Yagensky

(Lutsk, Ukraine)

Prof. O. Zinchuk

(Lviv, Ukraine)

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

6	СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
8	Сергієнко В. О., Гоцько М. Є., Ажмі Самір, Сергієнко О. О. Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія: вплив симвастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот на резистентність до інсуліну, показники ліпідного профілю
16	Няньковський С. Л., Яцула М. С., Титуса А. В. Харчові дефіцити й особливості нутритивного забезпечення у дітей молодшого шкільного віку
23	Дробінська Н. В., Абрагамович О. О., Білоус З. О., Ферко М. Р., Іваночко Р. Б., Завадка М. О. Особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини
37	Коваленко О. Є., Притико Н. Г. Тривожно-депресивні розлади у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та різними показниками артеріального тиску
44	Березняков В. І. Участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію
50	Волинський Д. А. Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії
58	Панарін Б. Г., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Фаюра О. П., Іваночко Р. Б., Завадка М. О. Ванна для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок; методики використання
ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	
65	Кобак Л. О., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Чемес В. В. Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури; опис клінічного випадку) – повідомлення друге
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ	
70	Фаюра О. П., Максимук А. О., Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Циганик Л. В., Толопко С. Я., Ферко М. Р. Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення друге
82	Іленьків Н. В., Білоус З. О., Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Мазур Н. А., Іваночко Р. Б. Відсутність перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда (огляд літератури; опис клінічного випадку)
91	Булінська А., Зайченко Я. О., Кучер А. Р., Мота І. С. Ефективність діагностики базальноклітинної карциноми шкіри з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (огляд літератури; опис клінічних випадків)
98	СВІТЛИЙ ПАМ'ЯТІ ЄВГЕНІЇ ХОМІВНИ ЗАРЕМБИ
101	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Serhiyenko V., Hotsko M., Azhmi S., Serhiyenko O. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Effects of Simvastatin and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Insulin Resistance and Lipid Profile Parameters
16	Nyankovsky S., Yatsula M., Tytusa A. Nutritional Deficiencies and Features of Nutritional Provision in Primary School Children
23	Drobinska N., Abrahamovych O., Bilous Z., Ferko M., Ivanochko R., Zavadka M. Features of Changes in Blood Parameters of Some Laboratory Syndromes and their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis with Disorders of Bone Mineral Density
37	Kovalenko O., Prityko N. Anxious-depressive Disorders in Patients with Syndrome Chronic Cerebral Venous Dysfunction and Various Levels of Blood Pressure
44	Bereznyakov V. The Participation of the Organism Adaptation Mechanisms to the Lack of Oxygen According to the Assessment of the Fethemoglobin Content in the Peripheral Blood of Patients with Community-acquired Pneumonia
50	Volynskyi D. Influence of Meldonium on Blood Lipid Spectrum and Echocardiography Parameters in Patients with Coronary Heart Disease with or Without Concomitant Arterial Hypertension
58	Panarin B., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Fayura O., Ivanochko R., Zavadka M. Bath for Underwater Horizontal Polysegmental Kinesitraction Treatment of the Spine and Lower Extremities Lesions, Methods of Its Use
	VIEW ON THE PROBLEM
65	Kobak L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Chemes V. Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) – Second Notice
	LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
70	Fayura O., Maksymuk A., Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tsyhanyk L., Tolopko S., Ferko M. The Importance of Risk Factors, Methods of Their Calculation and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Their Use in Own Clinical Practice) – Second Notice
82	Ilenkiv N., Bilous Z., Abrahamovych O., Abrahamovych M., Mazur N., Ivanochko R. Absence of Pericardium in Combination with Myocardial Noncompactness (Literature Review; Clinical Case Description)
91	Bulinska A., Zaychenko Ya., Kucher A., Mota I. Efficiency of Basal Cell Diagnosis Skin Carcinomas Using Dermatoscopy in Combination with Ultrasound (Literature Review; Description of Clinical Cases)
98	IN BRIGHT MEMORY OF EUGENIA KHOMIVNA ZAREMBA
103	GUIDELINES FOR AUTHORS



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 35-36-му числах «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано сім статей.

В. О. Сергієнко і співавтори у статті «Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія: вплив симвастатину (СС) та омега-3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) на резистентність до інсуліну, показники ліпідного профілю» обґрунтували доцільність комбінованого використання СС та ω -3 ПНЖК для лікування функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Актуальній проблемі присвячено статтю С. Л. Няньковського і співавторів «Харчові дефіцити й особливості нутритивного забезпечення у дітей молодшого шкільного віку», в якій доведено, що для дітей цієї вікової групи характерний незбалансований харчовий

раціон, із дефіцитом споживання багатьох нутрієнтів, а застосування модифікованої авторами статті дієти та призначення кальцію разом із вітаміном D упродовж трьох місяців дає змогу істотно зменшити дефіцит кальцію в організмі.

У статті «Особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки (ЦП) з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ)» Н. В. Дробінська та група співдослідників довели, що лабораторні синдроми, показники, що їх характеризують, і констеляції лабораторних синдромів мають певні особливості у хворих на ЦП з порушенням МЩКТ, адже частіше трапляються у хворих із ураженням кісток і мають підтверджений стохастичний зв'язок із порушенням МЩКТ та остеопенією й остеопорозом окремо.

Стаття О. Є. Коваленко і Н. Г. Притико присвячена порівнянню взаємозв'язків показників тривожності та депресії у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції і без нього та різними показниками артеріального тиску.

В. І. Березняков у статті «Участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію» констатує, що підвищений показник фетгемоглобіну в периферійній крові у хворих на нешпитальну пневмонію можна використовувати як індикатор гіпоксійного стану, який супроводжується послабленням доставки кисню тканинам, а це доцільно застосовувати як додатковий критерій для діагностики тканинної гіпоксії та обґрунтування своєчасного призначення антигіпоксичних лікарських засобів.

У статті Д. А. Волинського розглянуто вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з і без супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) і доведено, що доцільно використовувати мельдоній у комплексному лікуванні хворих на ІХС зі стабільною стенокардією навантаження і супутньою АГ.

Б. Г. Панарін і співавтори у своїй статті ознайомили з конструкцією ванни для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, методиками її застосування.

У рубриці «Погляд на проблему» опубліковано статтю Л. О. Кобак і співавторів «Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака (СЧВ) без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури; опис клінічного випадку) – повідомлення друге», в якій описано клінічний випадок виникнення коморбідного ураження багатьох органів і систем, зокрема, системи кровообігу у хворої з СЧВ, включення до базового лікувального комплексу якої лікарських засобів для курації уражень органів системи кровообігу сприяло поліпшенню загального стану пацієнтки, стабілізації клінічно-лабораторних показників.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опубліковано три статті. У статті О. П. Фаюри та групи співавторів «Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення друге» стверджується, що визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування мають важливе значення для з'ясування оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості й результатів лікування; залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо; як наслідок, можна створити план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

Н. В. Іленьків і співавтори у статті «Відсутність перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда (огляд літератури; опис клінічного випадку)» стверджують, що ця аномалія зазвичай безсимптомна, проте у хворих із лівобічним дефектом може маскуватися під ішемічну хворобу серця, супроводжуватися шлуночковими порушеннями ритму (шлуночкова тахікардія), подовженням інтервалу QT і синкопе; особливу цінність для їх діагностики мають ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія, а «золотим стандартом» вважається мультиспіральна комп'ютерна томографія.

Стаття А. Булінської та співавторів присвячена з'ясуванню ефективності діагностики базальноклітинної карциноми шкіри (БКШ) з використанням дерматоскопії (ДС) у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (УЗД), у якій вони стверджують, що захворюваність на БКШ з кожним роком невпинно зростає, особливо серед людей молодого віку, а її типова локалізація змінюється; її діагностика з використанням ДС у поєднанні з УЗД ефективна й доцільна, адже дає змогу виявити прояви інвазивного росту новоутворів, межі їх поширення та можливу зміну прилеглої тканини, а також визначити потребу в оперативному лікуванні.

Опубліковано некролог про світлої пам'яті професорку Є. Х. Зарембу (20.03.1935–07.09.2021).

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису, а також розміщення статей на його сайті: <https://lkv.biz/en/>, у тому числі неангломовних статей, перекладених у повному обсязі англійською мовою, дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо всіх бажаючих до участі в нашому проєкті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 35-36th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan to promote the ability of clinicians of different specialties to exchange information that allows them to integrate their efforts to solve important, often interdisciplinary, problems of contemporary medicine.

The "Original Research" section includes seven articles as follows.

V. Serhiyenko et al. in the article "Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Effects of Simvastatin and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (ω -3 PUFA) on Insulin Resistance and Lipid Profile Parameters" justified the use of ω -3 PUFA for treatment of the functional stage of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

The article of S. Nyankovsky et al. is devoted to the important problem - "Nutritional Deficiencies and Features of Nutritional Provision in Primary School Children". Children in this category are characterized by an unbalanced diet and deficiency in many nutrients. However, the use of a modified diet with calcium and vitamin D supplementation for three months can significantly reduce the calcium deficiency.

In "Features of Changes in Blood Parameters of Some Laboratory Syndromes and their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis (LC) with Disorders of Bone Mineral Density (BMD)" N. Drobinska et al. proved that laboratory syndromes, indicators that characterize them, and constellations of laboratory syndromes have specific features in patients with LC and BMD disorders, since they are more common in patients with bone lesions and possess confirmed stochastic relationship with BMD disorders and separately with osteopenia or osteoporosis.

The article of O. Kovalenko and N. Prityko is devoted to the comparison of the relationship between anxiety and depression in patients with and without chronic cerebral venous dysfunction disorder and different levels of blood pressure.

V. Berezhnyakov in the article "The Participation of the Organism Adaptation Mechanisms to the Lack of Oxygen According to the Assessment of the Fethemoglobin Content in the Peripheral Blood of Patients with Community-acquired Pneumonia" states that the elevated peripheral blood fethemoglobin content in patients with community-acquired pneumonia can be used as an indicator of hypoxia. As an indicator of impaired oxygen delivery to tissues, it is advisable to use this as an additional criterion for diagnosing tissue hypoxia and initiating the timely treatment with antihypoxic drugs.

D. Volynskyi considers the effect of meldonium on the blood lipid spectrum and echocardiography parameters in patients with coronary heart disease with and without concomitant arterial hypertension, and recommend the use of meldonium in the treatment of these patients.

B. Panarin et al. describe the design and use of the bath for underwater horizontal polysegmental kinesitraction treatment of the spine and lower extremities lesions.

In the section "View on the Problem" the article of L. Kobak et al. "Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) - Second Notice" was published. It describes the clinical case of comorbid lesions of many organs and systems. In particular, it deals with the circulatory system in patients with SLE, the inclusion of the complex of drugs to treat the circulatory system lesions in the basic treatment which helped to improve the general condition of the patient, and stabilize the clinical and laboratory parameters.

Three articles have been published in the section "Literature Review, Clinical Cases Description". The article of O. Fayura et al. "The Importance of Risk Factors, Methods of Their Calculation and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Their Use in Own Clinical Practice) - Second Notice" states that the definition of risk factors, namely risks and prognosis are important in order to determine the optimal tactics based on trends, course, severity and outcomes of treatment. It depends on the case, and the doctor may apply a score analysis for certain factors, in order to define risk groups, develop a monitoring plan, etc. As a result, one can develop a preventive plan and consequently, adjust the treatment.

N. Ilenkiv et al. in the article "Absence of Pericardium in Combination with Myocardial Noncompactness (Literature Review; Clinical Case Description)" argue that this anomaly is usually asymptomatic, but in patients with left-sided defect it may be disguised as a coronary heart disease which is accompanied by ventricular rhythm disorders (ventricular tachycardia), prolongation of the QT interval, and syncope. Echocardiography and magnetic resonance imaging are of particular value for their diagnosis, and the multislice computed tomography is the "golden standard".

The article of A. Bulinska et al. is devoted to elucidating the effectiveness of diagnosing the skin basal cell carcinoma (SBCC) using dermatoscopy (DS) in combination with ultrasound (US) investigation. The authors claim that the incidence of SBCC is growing steadily every year, especially among the young people, and its typical localization changes; its diagnosis using DS in combination with the US is effective and appropriate, as well as it allows to detect the manifestations of invasive growth of tumors, their limits of dissemination and possible changes in adjacent tissue, as well as to determine the need for surgical treatment.

In memoriam: Professor Eugenia Khomivna Zaremba (March 20, 1935 -September 7, 2021).

Papers in Ukrainian, English, German, and Russian languages are accepted for printing. The circulation of the journal, as well as electronic versions on its site: <https://lkb.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make possible to convey the information to all who need it. Everyone is invited to participate in the project. We are looking forward to seeing Your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**



**V. Serhiyenko, M. Hotsko, S. Azhmi,
O. Serhiyenko**

Danylo Halytsky Lviv National
Medical University

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Effects of Simvastatin and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Insulin Resistance and Lipid Profile Parameters

Introduction. The majority of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are diagnosed with coronary heart disease (CHD) due to coronary artery atherosclerosis. Metabolic alterations in the myocardium are combined with early coronary atherosclerosis. The development of diabetic cardiac autonomic neuropathy (CAN) is associated with the lesion of the autonomic nervous system and may be accompanied by coronary vessels ischemia, arrhythmias, “silent” myocardial infarction, severe orthostatic hypotension and sudden death syndrome [22-24, 26, 30]. Therefore, the problem of effective CAN treatment is particularly relevant. Pathogenetic treatment of CAN includes diet and physical activity; reducing of insulin resistance (IR); optimal glycemic control; treatment of dyslipoproteinemia (DLP); prevention and treatment of thrombosis; symptomatic treatment [2, 4, 24, 27].

Classically, statins are used to manage DLP, but they also present beneficial effects beyond lipid-lowering; for instance, blood pressure (BP) reduction in central and peripheral sympathetic activity, and improvement in anti-inflammatory responses. A number of mechanisms have been proposed to explain the pleiotropic effect of statin therapy to reduce sympathetic outflow in cardiovascular diseases (CVD) [6, 15, 20]. Evidence from randomized clinical trials and meta-analysis supports statin treatment for the primary and secondary prevention of CVD [20].

Numerous studies report salutary effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -PUFAs) on CVD risk factors. These effects include lowering of triglyceride (TG); lowering of BP; decreasing platelet aggregation and inflammation; protection from arrhythmias. Systematic meta-analysis suggests that high doses of ω -3 PUFAs (~3.0 g/day) produce a small, but significant decrease in systolic BP in older and hypertensive subjects [4, 12].

The aim of the study was to investigate the effects of simvastatin (SIM) and ω -3 polyunsaturated fatty acids

on blood lipid profile and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and definite cardiac autonomic neuropathy.

Materials and methods. This was an open-label comparative controlled randomized study. Study inclusion criteria: age 45-60 years old; T2DM with optimal or sub-optimal glycemic control; T2DM patients with confirmed CAN; clinical stages of diabetic polyneuropathy; body mass index (BMI) within 20.0-30.0 kg/m²; consent to observe the dietary regime with the limited use of foods containing saturated fatty acids during the study; consent to maintain appropriate physical activity. The examination excluded persons with uncontrolled diabetes mellitus (DM), ketosis, peripheral vascular diseases, ischemic form of diabetic foot, distal neuropathy caused by other reasons than diabetes (neurological disease, chronic alcoholism, pharmacological agents), neoplasms, hypothyroidism, history of acute pancreatitis, affected activity of lipoprotein lipase and/or DLP type III, women during pregnancy and lactation, patients with type 1 DM, hypersensitivity to the components of the medicinal product. Treatment with antidepressants, anticonvulsants, opiates, capsaicin, neuroleptic agents, cytostatic agents, B group vitamins, benfotiamine, γ -linoleic acid, aldose reductase inhibitors, isotretinoin (accutane), warfarin, antioxidants (including α -lipoic acid medications), ω -3 PUFAs for six months prior to the inclusion in the study was also exclusion criteria. Patients suffering from severe diseases of the heart, lungs, liver, pancreas, and intestines were also excluded from the study.

The study has been conducted for 2 years. Each patient examined before the beginning of the study did not take ω -3 PUFAs and was on a stable regime of hypoglycemic and antihypertensive treatment for 6 months. After CAN diagnosing SIM and/or ω -3 PUFAs was prescribed to patients from the treatment groups according to the study

design. The treatment of the control group was unchanged. The duration of the treatment period was 3 months. To determine the metabolic effects of the treatment the glycaemic, lipids and IR parameters were performed initially and after the end of treatment.

All patients were residents of the city of Lviv observed by an endocrinologist at the Department of Endocrinology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University based on Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostical Endocrinological Center. On the basis of these institutions, patients were examined and treated.

Examination plan included determination of glucose, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), lipids, IR parameters in the blood, Electrocardiography (ECG) and Holter-ECG. All patients underwent screening for CAN that included five cardiovascular autonomic reflex tests, in addition, time-domain and frequency-domain heart rate variability (HRV) tests were performed [26, 30, 32].

The study involved 72 patients with T2DM and definite CAN. Clinical characteristics of studied patients with T2DM and definite CAN are given in tabl. 1.

Table 1

Baseline characteristics of patients included in this study

Parameters	Patients with T2DM and definite CAN (<i>n</i> = 72)			
	Control (<i>n</i> = 15)	SIM (<i>n</i> = 22)	Ω-3 PUFAs (<i>n</i> = 18)	SIM + Ω-3 PUFAs (<i>n</i> = 17)
	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Age, yrs	55.33 ± 0.95	54.14 ± 0.89	54.83 ± 0.87	52.35 ± 1.12
DM duration, yrs	3.60 ± 0.42	4.68 ± 0.62	3.44 ± 0.42	4.82 ± 0.84
BMI, kg/m ²	28.89 ± 0.16	28.50 ± 0.39	28.28 ± 0.33	28.91 ± 0.19
Systolic blood pressure, mmHg	143.00 ± 3.06	149.50 ± 3.15	146.60 ± 2.19	152.12 ± 3.74
Diastolic blood pressure, mmHg	90.60 ± 1.84	91.14 ± 2.12	92.72 ± 1.86	93.06 ± 2.22
Pulse pressure, mmHg	52.40 ± 2.04	58.36 ± 2.83	54.01 ± 3.01	58.47 ± 2.83
Heart rate (HR), bpm	95.20 ± 2.81	90.55 ± 2.31	97.78 ± 3.25	89.88 ± 2.41

All participants signed an informed consent prior to their inclusion in the study. Patients were divided into four treatment groups: 1st group (*n* = 15) received standard hypoglycemic therapy (control group); 2nd group (*n* = 22) - standard hypoglycemic therapy and SIM 20 mg/q.d.; 3rd group (*n* = 18) - standard hypoglycemic therapy and 1 capsule/q.d. of the ω-3 PUFAs (1 g, including ~90.0 % ω-3 PUFAs, mainly eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) and 4.0- mg of α-tocopherol acetate); 4th (*n* = 17) - standard hypoglycemic therapy, SIM 10.0 mg/q.d. and 1 capsule/q.d. of the ω-3 PUFAs for three months. The standard hypoglycemic

treatment of DM included dietary regime, appropriate physical activity, and oral antihyperglycemic drugs. The therapy of the control group remained unchanged during the treatment period.

The concentration of glucose in the blood was determined by the glucose oxidase method while HbA1c level was assessed by using a highly sensitive method of ion-exchange liquid chromatography with D-10 analyzer and BIO-RAD reagents (United States). Determination of immunoreactive insulin (IRI) was performed using commercial kits from Immunotech insulin immunoradiometric assay reagents (Czech Republic). Lipid metabolism was assessed by the concentration of total cholesterol (TC), TG, low-density lipoprotein (LDL-C), high-density lipoprotein (HDL-C); atherogenic coefficient (AC), TG/LDL-C, TG/TC, TG/LDL-C, TG/HDL-C parameters. The TG-glucose (TyG) index was calculated by the $\ln$ [fasting TG (mg/dL) x fasting glucose (mg/dL)/2] [25]. The use of the homeostasis model assessment (HOMA) IR (HOMA-IR) [29], the insulin suppression test [1], and the hyperinsulinemic-euglycemic clamp suggested that the TyG index correlated with IR [1]. The lipid fractions were determined by using HUMAN reagents (Germany) for the analyzer Humanalyzer 2000. HOMA-IR index was calculated according to the formula: fasting IRI (mIU/mL) x fasting glucose (mmol/L)/22.5 [14].

Resting 12-lead surface ECG with a paper speed of 25 mm/s and a signal size of 10 mm/mV was recorded in the morning period. We performed resting ECG analysis included measurement of the following parameters: heart rhythm, HR, conduction intervals, and Holter-ECG [(ECG "EC-3H" ("Labtech", Hungary)] analysis included measurement of 24 hours ECG, circadian indexes and HRV parameters.

The work was done according to the principles of the Declaration of Helsinki (2004) and was approved by an Ethics Committee of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, protocol N 2 from 18 February 2013. The research performed corresponded to the generally accepted norms of morality and observance of the rights, interests and personal dignity of the persons participating in the study.

Statistical analysis was based on the variational method using a statistical parametric t-test, nonparametric F. Wilcoxon t-test, and R. A. Fisher's-K. Pearson correlation coefficient. Data are presented as mean ± standard error of the mean (SEM). All tests were performed using the ANOVA (MicroCal Origin v. 8.0) software. Statistical significance was set at *p* < 0.05.

Results and discussion. We found out that the baseline level of HbA1c, HOMA-IR parameters, and the blood lipids profile after three months do not present statistically significant differences in the control group. Changes of HbA1c, IRI and HOMA-IR parameters among patients with T2DM and definite CAN after 3-months of SIM, ω-PUFAs, and combined SIM plus ω-PUFAs therapy are given in tabl. 2.

Table 2

Changes of the HbA1c, IRI, and HOMA-IR in patients with T2DM and definite CAN after 3-months of SIM and ω -3 PUFAs therapy

Parameter	Patients with T2DM and definite CAN (n = 72)			% change
	Groups	Baseline	After treatment	
HbA1c, %	Control (n = 15)	7.17 $\pm$ 0.18	7.21 $\pm$ 0.19	+0.60 $\pm$ 1.07
	SIM (n = 22)	7.40 $\pm$ 0.23	7.34 $\pm$ 0.19	-1.18 $\pm$ 1.25
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	7.03 $\pm$ 0.17	7.07 $\pm$ 0.14	+0.87 $\pm$ 1.22
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	6.96 $\pm$ 0.22	6.88 $\pm$ 0.22	-1.04 $\pm$ 1.33
IRI, μ IU/mL	Control (n = 15)	27.39 $\pm$ 2.13	26.01 $\pm$ 2.25	-6.43 $\pm$ 3.00
	SIM (n = 22)	29.53 $\pm$ 1.99	26.16 $\pm$ 1.60	-8.91 $\pm$ 4.21
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	25.07 $\pm$ 2.65	23.44 $\pm$ 2.34	-4.23 $\pm$ 5.62
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	26.37 $\pm$ 1.99	20.24 $\pm$ 1.09*	-21.07 $\pm$ 2.05
HOMA-IR	Control (n = 15)	9.04 $\pm$ 0.99	8.46 $\pm$ 0.99	-6.12 $\pm$ 4.06
	SIM (n = 22)	8.99 $\pm$ 0.94	7.43 $\pm$ 0.60	-8.86 $\pm$ 6.84
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	7.90 $\pm$ 1.06	7.29 $\pm$ 0.86	-8.86 $\pm$ 6.84
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	7.40 $\pm$ 0.92	5.12 $\pm$ 0.44*	-25.35 $\pm$ 3.16

Note: Data are presented as absolute values and as % change from baseline ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0.05^*$ compared to baseline.

It was established that SIM and ω -3 PUFAs therapy do not contribute to statistically significant changes in such parameters as HbA1c, IRI, and HOMA-IR parameters. The combined prescription of SIM and ω -3 PUFAs was accompanied by a statistically significant decrease in the level of IRI and HOMA-IR parameters.

Changes of some lipid parameters and lipid ratios in patients with T2DM and definite CAN after 3-months of SIM, ω -PUFAs, and combined SIM plus ω -PUFAs therapy are given in tabl. 3 and tabl. 4.

Table 3

Changes of some lipid parameters in patients with T2DM and definite CAN after 3-months of SIM and ω -3 PUFAs therapy

Parameter	Patients with T2DM and definite CAN (n = 72)			% change
	Groups	Baseline	After treatment	
TC, mmol/L	Control (n = 15)	6.59 $\pm$ 0.18	6.13 $\pm$ 0.15	-6.73 $\pm$ 1.09
	SIM (n = 22)	6.18 $\pm$ 0.29	4.81 $\pm$ 0.23 ^{§§}	-21.83 $\pm$ 1.55
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	6.00 $\pm$ 0.20	5.64 $\pm$ 0.24	-5.52 $\pm$ 3.16
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	6.41 $\pm$ 0.13	4.56 $\pm$ 0.15 ^{§§}	-28.69 $\pm$ 1.99
LDL-C, mmol/L	Control (n = 15)	4.59 $\pm$ 0.16	4.25 $\pm$ 0.17	-8.27 $\pm$ 1.44
	SIM (n = 22)	4.27 $\pm$ 0.27	2.72 $\pm$ 0.14 ^{§§}	-34.23 $\pm$ 2.55
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	4.09 $\pm$ 0.18	3.78 $\pm$ 0.27	-8.08 $\pm$ 5.58
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	4.42 $\pm$ 0.12	2.57 $\pm$ 0.11 ^{§§}	-41.58 $\pm$ 2.26
HDL-C, mmol/L	Control (n = 15)	0.84 $\pm$ 0.03	0.87 $\pm$ 0.03	+4.09 $\pm$ 0.97
	SIM (n = 22)	0.77 $\pm$ 0.03	0.92 $\pm$ 0.06*	+12.10 $\pm$ 2.32
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	0.78 $\pm$ 0.03	0.90 $\pm$ 0.05*	+9.73 $\pm$ 2.57
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	0.76 $\pm$ 0.03	0.89 $\pm$ 0.04*	+16.51 $\pm$ 1.16
TG, mmol/L	Control (n = 15)	2.52 $\pm$ 0.12	2.31 $\pm$ 0.11	-8.28 $\pm$ 1.17
	SIM (n = 22)	2.50 $\pm$ 0.27	1.83 $\pm$ 0.18*	-22.57 $\pm$ 1.20
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	2.47 $\pm$ 0.15	1.62 $\pm$ 0.09 ^{§§}	-33.35 $\pm$ 2.73
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	2.75 $\pm$ 0.15	1.57 $\pm$ 0.15 ^{§§}	-43.28 $\pm$ 2.91

Note: Data are presented as absolute values and as % change from baseline ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0.05^*$ compared to baseline; $p < 0.01^§$ compared to baseline; $p < 0.001^{§§}$ compared to baseline.

Table 4

Changes of some lipid ratios in patients with T2DM and definite CAN after 3-months of SIM and ω -3 PUFAs therapy

Parameters	Patients with T2DM and definite CAN (n = 72)			% change
	Groups	Baseline	After treatment	
AC	Control (n = 15)	7.05 $\pm$ 0.43	6.20 $\pm$ 0.37	-11.79 $\pm$ 1.38
	SIM (n = 22)	7.40 $\pm$ 0.59	4.73 $\pm$ 0.48 [§]	-37.16 $\pm$ 2.51
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	6.90 $\pm$ 0.47	5.60 $\pm$ 0.44 [*]	-20.17 $\pm$ 7.24
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	7.56 $\pm$ 0.54	4.25 $\pm$ 0.32 ^{§§}	-43.54 $\pm$ 2.39
TG/LDL-C	Control (n = 15)	0.55 $\pm$ 0.02	0.54 $\pm$ 0.03	-0.39 $\pm$ 2.06
	SIM (n = 22)	0.64 $\pm$ 0.06	0.71 $\pm$ 0.08	+18.15 $\pm$ 5.57
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	0.61 $\pm$ 0.03	0.46 $\pm$ 0.03 ^{§§}	-22.20 $\pm$ 5.61
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	0.64 $\pm$ 0.06	0.65 $\pm$ 0.08	-0.03 $\pm$ 0.41
TG/TC	Control (n = 15)	0.38 $\pm$ 0.01	0.37 $\pm$ 0.02	-1.07 $\pm$ 1.80
	SIM (n = 22)	0.40 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.03	-0.12 $\pm$ 4.08
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	0.41 $\pm$ 0.016	0.29 $\pm$ 0.01 ^{§§}	-28.34 $\pm$ 3.47
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	0.43 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.04	-19.30 $\pm$ 4.54
TG/HDL-C	Control (n = 15)	3.09 $\pm$ 0.21	2.74 $\pm$ 0.20	-11.65 $\pm$ 1.58
	SIM (n = 22)	3.46 $\pm$ 0.43	2.21 $\pm$ 0.28 [*]	-33.10 $\pm$ 3.06
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	3.29 $\pm$ 0.27	1.89 $\pm$ 0.15 ^{§§}	-41.22 $\pm$ 2.24
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	3.78 $\pm$ 0.35	1.83 $\pm$ 0.18 ^{§§}	-51.26 $\pm$ 2.68
TC/ LDL-C/ HDL-C	Control (n = 15)	1.75 $\pm$ 0.06	1.70 $\pm$ 0.07	-2.74 $\pm$ 1.74
	SIM (n = 22)	2.03 $\pm$ 0.12	2.17 $\pm$ 0.17	+5.89 $\pm$ 5.02
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	1.91 $\pm$ 0.05	1.77 $\pm$ 0.06	-6.87 $\pm$ 3.08
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	1.99 $\pm$ 0.11	2.10 $\pm$ 0.12	+6.90 $\pm$ 4.19
TyG index	Control (n = 15)	9.53 $\pm$ 0.06	9.44 $\pm$ 0.05	-0.89 $\pm$ 0.39
	SIM (n = 22)	9.27 $\pm$ 0.14	8.96 $\pm$ 0.13	-3.29 $\pm$ 0.30
	Ω -3 PUFAs (n = 18)	9.46 $\pm$ 0.08	9.05 $\pm$ 0.08 ^{§§}	-4.24 $\pm$ 0.68
	SIM + Ω -3 PUFAs (n = 17)	9.41 $\pm$ 0.09	8.76 $\pm$ 0.12 ^{§§}	-6.94 $\pm$ 0.61

Note: Data are presented as absolute values and as % change from baseline ($\Delta\%$, Mean $\pm$ SEM); $p < 0.05^*$ compared to baseline; $p < 0.01^§$ compared to baseline; $p < 0.001^{§§}$ compared to baseline.

Obtained results of our study could testify that the prescription of SIM was accompanied by a statistically significant decrease in TC ($p < 0.001$), LDL-C ($p < 0.001$), TG concentrations ($p < 0.05$). In parallel, SIM induced the decrease of AC ($p < 0.01$), TG/HDL-C ($p < 0.05$), and increase in HDL-C levels ($p < 0.05$), and does not affect the TG/LDL-C, TG/TC, TC/LDL-C/HDL-C, TyG index parameters. The use of ω -3 PUFAs has contributed to a significant reduction in TG ($p < 0.001$), AC ($p < 0.05$), TG/LDL-C ($p < 0.001$), TG/TC ($p < 0.001$), TG/HDL-C ($p < 0.001$), TyG index ($p < 0.001$), increase in HDL-C levels ($p < 0.05$), and was not accompanied by statistically significant changes in TC, LDL-C, and TC/LDL-C/HDL-C index parameters. The combined prescription of SIM and ω -3 PUFAs was accompanied by more pronounced, statistically significant changes in the blood lipid spectrum, as well as a decrease in the level of IRI ($p < 0.05$), and HOMA-IR parameters ($p < 0.05$).

Type 2 DM is known to be characterized by the presence of hypertriglyceridemia, one of the key components of diabetic DLP, which significantly increases the risk of CVD development. Statin therapy is considered as the cornerstone of clinician's efforts toward primary and secondary CVD prevention in patients with T2DM [7, 19]. Patients with T2DM are deemed as prime candidates for receiving statin therapy, which has been endorsed by most of the clinical practice guidelines [9]. In accordance with what has been recommended earlier by American College of Cardiology/American Heart Association guidelines, American Diabetes Association standards of care recommend moderate-intensity statins for all T2DM patients over the age of 40 years as a primary prophylaxis [21]. On the other hand, higher doses of statins are required for the secondary prophylaxis of diabetic patients with coronary artery disease (CAD) or at increased CVD risks such as those with abnormal LDL-C levels, smokers, hypertension, or albuminuria [9]. Adherence to clinical guidelines that recommend statins for T2DM patients as the main CVD prophylaxis treatment is modulated by many factors. These determinants may play a crucial role in ensuring success following the decision to prescribe statins. Moreover, having prescribed statins, some factors related to both clinicians and patients alike can also affect compliance with statin therapy. Initiatives to enhance statin therapy prescribing should recognize the comprehensive nature of the prescribing process. Efforts to assure proper statin utilization and prescribing may help in achieving better clinical outcomes of statin therapy among patients with T2DM [20].

There are quite a number of conflicting reports regarding the potential positive effects of ω -3 PUFAs in patients with T2DM and CVD. In particular, the recently published results of several meta-analyses indicate that ω -3 PUFAs are not capable of reducing the risk of cardiovascular events [3]. No benefits of taking ω -3 PUFAs in patients with T2DM and atherosclerotic vascular disease, in particular, no significant effects on oxidative stress, chronic low-intensity inflammatory process parameters, coagulation status and metabolic status have been found out [18]. In

contrast, the results of a large meta-analysis of randomized controlled trials have shown that the addition of ω -3 PUFAs has a favorable lipid-lowering effect, reduces the level of pro-inflammatory cytokines and improves glycemia [16, 22]. The positive findings of this meta-analysis are complemented by the results of a number of recent studies that have demonstrated that ω -3 PUFAs have beneficial effects on metabolism in patients with T2DM [11, 13, 21]. In patients with impaired glucose metabolism and CAD, EPA has been reported to contribute to the correction of postprandial hypertriglyceridemia, hyperglycemia, insulin production, endothelial dysfunction [21]. Omega-3 PUFAs have been reported to have a positive effect on glucose, Hb1Ac, leptin and leptin/adiponectin ratios in patients with T2DM [11]. The conflicting results of different original studies and a meta-analysis can be partially explained by the different dosage and duration of supplementation, each of which can modify the effects of ω -3 PUFAs on cardio-metabolic biomarkers [10]. Meta-analyses are usually limited by the inability to draw conclusions regarding the dosage, duration, and interaction of the dosage, and duration of administration of ω -3 PUFAs. However, almost all endpoints in the so-called "negative" meta-analyses tended to benefit, with an almost 10.0 % decrease in cardiovascular outcomes and borderline statistical significance. In many studies included in these meta-analyses, an insufficient daily dose of ω -3 PUFAs of less than 1000.0 mg was tested [28].

Therefore, dietary consumption of ω -3 PUFAs is recommended in international guidelines for the general population to prevent the occurrence of CHD. However, the precise mechanisms underlying the cardioprotective effects of ω -3 PUFAs are not fully understood. Omega-3 PUFAs can be incorporated into the phospholipid bilayer of cell membranes and can affect membrane fluidity, lipid microdomain formation, and signaling across membranes. Omega-3 PUFAs also modulate the function of membrane ion channels, such as Na^+ and L-type Ca^{2+} channels, to prevent lethal arrhythmias. Moreover, ω -3 PUFAs also prevent the conversion of arachidonic acid into pro-inflammatory eicosanoids by serving as an alternative substrate for cyclooxygenase or *lipoxygenase pathways*, resulting in the production of less potent products. In addition, a number of enzymatically oxygenated metabolites derived from ω -3 PUFAs were recently identified as anti-inflammatory mediators. These ω -3 metabolites may contribute to the beneficial effects against CHD that are attributed to ω -3 PUFAs [5, 8]. The OMEGA study including 94.2 % statin users failed to prevent cardiovas-

cular events [31]. The ORIGIN trial including 53.8 % statin users also failed [31]. In the previous two studies (GISSI-P and GISSI-HF), EPA + DHA may be effective to prevent cardiovascular events because of fewer combined use of statins. In the recent studies (OMEGA and ORIGIN) which included many participants who had taken statins, EPA + DHA failed to reduce cardiovascular events. The combination of ω -3 PUFAs and rosuvastatin in patients with residual hypertriglyceridemia, despite treatment with statins, led to a greater decrease in TG and non-HDL cholesterol than rosuvastatin-monotherapy [13].

However, the present study has several limitations. The duration of treatment was short. Additional long-term studies on the efficacy and tolerability of ω -3 PUFAs are needed.

Conclusions. Our results suggest that the efficacy of simvastatin and ω -3 polyunsaturated fatty acids is not associated with improved glycemic control of type 2 diabetes mellitus in patients with definite cardiac autonomic neuropathy but is rather the result of a direct effect of the pharmacological agent on the investigated metabolic indexes. Therefore, the appointment of combined statins and ω -3 polyunsaturated fatty acids is necessary for the treatment of dyslipoproteinemia in patients with type 2 diabetes mellitus and definite cardiac autonomic neuropathy. However, existing data are not consistent perhaps due to a significant heterogeneity (variable doses of statins and ω -3 polyunsaturated fatty acids, different duration of intake, different populations, and end-points) in the interventional studies. For prevention/treatment of cardiac autonomic neuropathy events supplementation with statins and ω -3 polyunsaturated fatty acids should be integrated into a more global strategy that includes focusing on other components of a healthy lifestyle (diet, weight control, physical activity, smoking cessation) and on tight control of glucose and lipid profile when indicated. Thus, further research to understand the mechanism of action and confirmation the beneficial effects of combined statins and ω -3 polyunsaturated fatty acids on the heart rate variability and artery stiffness parameters is needed.

Author's contribution

Victoria Serhiyenko, Marta Hotsko, Samir Azhmi and Olexandr Serhiyenko contributed substantially to all aspects of this manuscript, including conception and design; acquisition, analysis, and interpretation of data; and drafting the article. Victoria Serhiyenko and Olexandr Serhiyenko contributed substantially to the conception of this manuscript; and acquisition and analysis of data. All authors approved the final version of this article.

References

1. Abbasi F, Reaven GM. Comparison of two methods using plasma triglyceride concentration as a surrogate estimate of insulin action in nondiabetic subjects: triglycerides x glucose versus triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism*. 2011;60(8):1673-1676. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.04.006>
2. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;42(Suppl. 1):S105-S118. <https://doi.org/10.2337/dc19-S007>
3. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):225-234. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5205>

4. Bonafini S, Antoniazzi F, Maffei C, Minuz P, Fava C. Beneficial effects of omega-3 PUFA in children on cardiovascular risk factors during childhood and adolescence. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015;120:72-79. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.03.006>
5. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):469-484. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2014.08.010>
6. Deo SH, Fisher JP, Vianna LC, Kim A, Chockalingam A, Zimmerman MC et al. Statin therapy lowers muscle sympathetic nerve activity and oxidative stress in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(4):H377-H385. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00289.2012>
7. Elnaem MH, Mohamed MHN, Huri HZ, Azarisman SM, Elkalmi RM. Statin therapy prescribing for patients with type 2 diabetes mellitus: A review of current evidence and challenges. *J Pharm Bioallied Sci.* 2017;9(2):80-87.
8. Endo J, Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Cardiol.* 2016;67(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.08.002>
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(24):3168-3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
10. Handelsman Y, Shapiro MD. Triglycerides, atherosclerosis, and cardiovascular outcome studies: focus on omega-3 fatty acids. *Endocr Pract.* 2017;23(1):100-112. <https://doi.org/10.4158/EP161445.RA>
11. Jacobo-Cejudo MG, Valdes-Ramos R, Guadarrama-Lopez AL, Pardo-Morales RV, Martinez-Carrillo BE, Harbige LS. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on metabolic and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrients.* 2017;9(6):573. <https://doi.org/10.3390/nu9060573>
12. Jeppesen C, Schiller K, Schulze MB. Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(2):279-288. <https://doi.org/10.1007/s11892-012-0362-8>
13. Kim CH, Han KA, Yu J, Lee SH, Jeon HK, Kim SH et al. Efficacy and safety of adding omega-3 fatty acids in statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia: ROMANTIC (Rosuvastatin-OMacor iN residual hyperTrIglyCeridemia), a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2018;40(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.11.007>
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
15. Moreira ED, Mostarda CT, Moraes-Silva IC, Ferreira JB, Dos Santos F, Lacchini S et al. Effect of simvastatin in the autonomic system is dependent on the increased gain/sensitivity of the baroreceptors. *Physiol Rep.* 2013;1(3):e00045. <https://doi.org/10.1002/phy2.45>
16. O'Mahoney LL, Matu J, Price OJ, Birch KM, Ajjan RA, Farrar D et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids favourably modulate cardiometabolic biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:98. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0740-x>
17. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
18. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M et al. Treatment with high-dose n-3PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0523-9>
19. Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Guideline-based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA.* 2015;314(2):134-141. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7515>
20. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabreros L et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3359. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3359>
21. Sawada T, Tsubata H, Hashimoto N, Takabe M, Miyata T, Aoki K et al. Effects of 6-month eicosapentaenoic acid treatment on postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin secretion ability, and concomitant endothelial dysfunction among newly-diagnosed impaired glucose metabolism patients with coronary artery disease. An open label, single blinded, prospective randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0437-y>
22. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2018;9(1):1-24. <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i1.1>
23. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J Diabetes.* 2015; 6(2):245-258. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.245>
24. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña JR, ed. *Diabetes Textbook: Clinical principles, patient management and public health issues.* Basel: Springer Nature Switzerland AG, 2019, Section 53. P. 825-850. https://doi.org/10.1007/978-3-030-11815-0_53
25. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
26. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
27. Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12(1):7-22. <https://doi.org/10.2165/11594650-000000000-00000>
28. Tenenbaum A, Enrique Z, Fisman EZ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in patients with diabetes and cardiovascular disease risk: does dose really matter? *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:119. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0766-0>

29. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira MS, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):e98-e100. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.05.030>
30. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):4-18. <https://doi.org/10.1111/jdi.12042>
31. Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H, Kawaguchi A, Hakoshima M et al. An improvement of cardiovascular risk factors by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Clin Med Res.* 2018;10(4):281-289. <https://doi.org/10.14740/jocmr3362w>
32. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J; German Diabetes Association. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2014;122(7):406-415. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366435>

The article was received by the journal on June 28, 2021

Conflict of interest

There are no conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject of their manuscript.

Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Effects of Simvastatin and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Insulin Resistance and Lipid Profile Parameters

V. Serhiyenko, M. Hotsko, S. Azhmi, O. Serhiyenko

Introduction. Currently, there is no standard treatment algorithm of cardiac autonomic neuropathy (CAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

The aim of the study was to investigate the effects of simvastatin (SIM) and ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) on blood lipid profile and insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes mellitus and definite cardiac autonomic neuropathy.

Materials and methods. The study involved 72 patients with T2DM and definite CAN. Patients were divided into four groups: 1st - received standard hypoglycemic therapy - control ($n = 15$); 2nd ($n = 22$) – in addition simvastatin (SIM) 20.0 mg/q.d.; 3rd ($n = 18$) - in addition 1 capsule/q.d. of the ω -3 PUFAs; 4th ($n = 17$) - in addition SIM 10.0 mg/q.d and 1 capsule/q.d of the ω -3 PUFAs for three months. The concentration of glucose, glycated hemoglobin A1c, immunoreactive insulin (IRI), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) in the blood were determined. Homeostasis model assessment IR (HOMA-IR), atherogenic coefficient (AC), TG/LDL-C, TG/TC, TG/LDL-C and TG and glucose index (TyG) were calculated.

Results. Prescription of SIM was accompanied by a statistically significant decrease in TC, LDL-C, TG concentrations. In parallel, SIM induced a decrease of AC, TG/HDL-C, increase in HDL-C, and does not affect the IRI, HOMA-IR, TG/LDL-C, TG/TC, TC/LDL-C/HDL-C, TyG. The use of ω -3 PUFAs has contributed to a significant reduction in TG, AC, TG/LDL-C, TG/TC, TG/HDL-C, TyG index, increase in HDL-C, and was not accompanied by changes in IRI content, HOMA-IR, TC, LDL-C, and TC/LDL-C/HDL-C. The combined prescription of SIM and ω -3 PUFAs was accompanied by more pronounced, statistically significant changes in the blood lipid spectrum, as well as a decrease in the IRI and HOMA-IR.

Conclusions. Obtained results justify the appropriateness of combined simvastatin and ω -3 polyunsaturated fatty acids prescription to patients with type 2 diabetes mellitus and definite cardiac autonomic neuropathy.

Keywords: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, treatment.

Діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія: вплив симвастатину та омега-3 поліненасичених жирних кислот на резистентність до інсуліну, показники ліпідного профілю

В. О. Сергієнко, М. Є. Гоцко, Самір Ажмі, О. О. Сергієнко

Вступ. Пошук шляхів і способів ефективного лікування кардіоваскулярної автономної нейропатії (КВАН) належить до пріоритетних завдань сучасної діабетології. Використання статинів вважається первинною ланкою у фармакотерапії атерогенної дисліпидопрофілії, що базується на переконливих результатах чис-

ленних клінічних випробувань. Ефективність ω -3 поліненасичених жирних кислот (ω -3 ПНЖК) зумовлюється впливом на інсулінову резистентність (ІР) і гомеостаз глюкози, ймовірно, пригніченням секреції інсуліну, впливом на стан ліпідного обміну тощо. Однак інформація про особливості використання статинів і ω -3 ПНЖК для лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з КВАН є предметом дискусії, а тому вимагає подальшого уточнення.

Мета. З'ясувати особливості впливу симвастатину та ω -3 поліненасичених жирних кислот на показники ліпідного спектра крові та інсулінову резистентність у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією.

Матеріали й методи. Дослідження здійснено на базі діабетологічного відділу Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру. 72 хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН стратифіковано на чотири групи, які впродовж трьох місяців отримували стандартне цукрознижувальне лікування: 1-ша – контрольна ($n = 15$); 2-га ($n = 22$) – симвастатин – 20,0 мг/добу; 3-тя ($n = 18$) – 1 капсулу на добу ω -3 ПНЖК; 4-та ($n = 17$) – симвастатин – 10,0 мг/добу та 1,0 г ω -3 ПНЖК на добу.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA1c – високочутливої йонообмінної рідинної хроматографії; імунореактивного інсуліну (ІРІ) – тест-наборів Insulin IRMA (Immunotech, Чехія). Обчислювали індекс ІР (НОМА-ІР). Стан ліпідного обміну оцінювали за показниками загального холестеролу (ЗХС), тріацилгліцеринів (ТГЕ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Обчислювали коефіцієнт атерогенності (КА), ТГЕ/ХС ЛПНЩ, ТГЕ/ЗХС, ТГЕ/ХС ЛПВЩ, ЗХС/ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, показники ТГЕ-глюкозного індексу (ТyG)-індексу.

Статистичний аналіз: ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0). Отримані показники наведені у вигляді $M \pm m$, а відсоток змін після проведеного курсу лікування (стосовно показників до лікування) визначали у вигляді дельти (Δ %, $M \pm m$). Найменш статистично значущим вважали значення $p < 0,05$.

Результати. З'ясовано, що використання симвастатину супроводжувалось статистично значущим зменшенням концентрації ЗХС, ТГЕ, ХС ЛПНЩ, КА, ТГЕ/ХС ЛПВЩ й зростанням вмісту ХС ЛПВЩ і водночас не впливало на показники HbA1c, препрандіальної глікемії, ІРІ, НОМА-ІР, ТГЕ/ХС ЛПНЩ, ТГЕ/ЗХС, ЗХС/ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ й ТyG-індексу (порівняно з контролем).

Призначення ω -3 ПНЖК не супроводжувалось значущими змінами концентрації HbA1c, препрандіальної глікемії, ІРІ й НОМА-ІР. Проте ω -3 ПНЖК сприяли статистично значущому зниженню вмісту ТГЕ ($2,47 \pm 0,15$ ммоль/л (до лікування) і $1,62 \pm 0,09$ ммоль/л (після лікування), ($p < 0,001$)), КА, ТГЕ/ХС ЛПНЩ, ТГЕ/ЗХС, ТГЕ/ХС ЛПВЩ, ТyG-індексу й підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ ($0,78 \pm 0,03$ ммоль/л (до лікування) і $0,90 \pm 0,05$ ммоль/л (після лікування), ($p < 0,05$)).

Використання симвастатину й ω -3 ПНЖК супроводжувалось найбільш виразними, позитивними, статистично значущими змінами показників гіперінсулінемії (ГІЕ)/ІР (зменшенням ІРІ, НОМА-ІР) й ліпідного обміну. У контрольній групі не виявлено позитивної динаміки вмісту показників ліпідного обміну, параметрів ГІЕ/ІР.

Висновки. Отримані результати обґрунтовують доцільність комбінованого використання симвастатину й ω -3 поліненасичених жирних кислот для лікування функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, інсулінова резистентність, ліпідний спектр крові, статини, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, лікування.

Information about the authors

1. Serhiyenko Victoria Olexandrivna; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Endocrinology (69 Pekarska Street, 79010, Lviv, Ukraine; +38 (032)276-94-96); Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Endocrinology; +38(098)746-22-15; serhiyenko@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>
2. Hotsko Marta Evstachivna; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Endocrinology (69 Pekarska Street, 79010, Lviv, Ukraine; +38(032)276-94-96); PhD, Dozent of the Department of Endocrinology; +38(067)380-89-45; martahtotsko@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0003-3490-6196>
3. Azhmi Samir, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Endocrinology (69 Pekarska Street, 79010, Lviv, Ukraine; +38(032)276-94-96); +38(093)432-64-33; Senior Assistant of the Department of Endocrinology; docteur.samir@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-102X>
4. Serhiyenko Olexandr Oleksiyevych; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Endocrinology (69 Pekarska Street, 79010, Lviv, Ukraine; +38(032)276-94-96); Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Endocrinology; +38(067)676-11-84; serhiyenkoa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>



**С. Л. Няньковський,
М. С. Яцула, А. В. Титуса**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Харчові дефіцити й особливості нутритивного забезпечення у дітей молодшого шкільного віку

Вступ. Рациональне харчування, забезпечення усіма необхідними нутрієнтами – надзвичайно важливий чинник розвитку дітей і формування їхнього оптимального здоров'я [2]. За результатами багатьох досліджень, проведених як в Україні, так і за кордоном, значна кількість дітей у різні вікові періоди має приховані або виражені дефіцити нутрієнтів: білків, жирів, вітамінів і мінералів [1, 9, 10, 15, 16, 18, 20, 22]. Брак вітамінів і мікроелементів у щоденному харчуванні дітей певною мірою пояснюється цивілізаційними особливостями: вони менше рухаються, споживають більше рафінованих, термічно оброблених, заморожених, висококалорійних продуктів, у їхньому раціоні зменшилася частка свіжої, натуральної їжі. Крім цього, генетично модифіковані продукти, а також вирощені в спеціальних середовищах, у парниках, містять значно менше вітамінів і мікроелементів, ніж їх «дикі» аналоги [14, 23]. Суттєві зміни фізичної активності й харчування дітей відбулися внаслідок пандемії COVID-19 і застосованих карантинних заходів [13, 21].

Важливим етапом у житті дитини є навчання у початковій школі, коли вона довгий час проводить поза домом і родиною, коли суттєво змінюється звичний режим життя і харчування, знижується фізична активність, проте істотно збільшуються психологічні проблеми, стреси, які є наслідком великого навчального навантаження й адаптації до шкільного навчання, формуються різноманітні дефіцитні стани [3, 8, 11, 16, 17].

Особливе значення для підтримки здоров'я учнів початкової школи має повноцінне, збалансоване й регулярне постачання дитячому організму всіх необхідних макро- і мікронутрієнтів, вітамінів та мінеральних речовин відповідно до вікових потреб [7, 18]. Недостатнє або неякісне харчування у цей віковий період життя дитини може супроводжуватись значними негативними наслідками для її здоров'я, включаючи сповільнений психомоторний і розумовий розвиток, поведінкові проблеми, дефіцит соціальних

навичок, розлади уваги, проблеми з навчанням тощо [4, 6, 12, 19].

Важливе місце серед харчових дефіцитів у дітей посідає дефіцит кальцію та вітаміну D [1, 2, 7, 19].

У 2017 р. затверджено нові норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії (наказ № 1073 від 03.09.2017 р.), що слід брати до уваги, визначаючи адекватність добового споживання нутрієнтів у школярів [5].

Мета дослідження. З'ясувавши особливості нутритивного забезпечення і поширеність дефіцитів нутрієнтів у щоденному харчуванні дітей молодшого шкільного віку, насамперед дефіциту кальцію і вітаміну D, запропонувати методи корекції.

Матеріали, дизайн і методи дослідження. Досягнення мети зrealізовано виконанням п'яти послідовних етапів дослідження.

На *першому етапі* у 2019 р. оцінювали харчову поведінку 190 учнів (109 дівчаток (57,4 %) і 81 хлопчик (42,6 %)) 1–4 класів двох шкіл міста Львова (середні загальноосвітні школи № 34 та № 10) методом анкетного опитування за допомогою спеціальної анкети, яку діти заповнювали разом зі своїми батьками. Дітей поділили за віком: 6–7 років – 41 дитина (21,6 %), 8 років – 38 дітей (20,0 %), 9 років – 36 дітей (19,0 %), 10 років – 51 дитина (26,8 %), 11 років – 24 дитини (12,6 %).

На *другому етапі* визначали особливості харчового раціону та добового нутритивного споживання за допомогою спеціально розроблених щоденників і електронних ваг для зважування продуктів харчування, які з'їдала дитина впродовж трьох днів (два будні та один вихідний день), з наступним опрацюванням отриманих даних за допомогою спеціальної ліцензованої програми Dietplan 7 (Велика Британія). Аналіз добового споживання нутрієнтів виконано у 172 дітей.

На *третьому етапі* досліджували загальний, йонізований кальцій і 25-гідроксивітамін D у крові та вміст кальцію у волоссі 56 дітей із недостатнім до-

бовим споживанням кальцію і/або вітаміну D, які дали інформовану згоду на проведення подальших досліджень. Для визначення загального кальцію у крові застосовували колориметричний аналіз. Матеріал дослідження – венозна кров. Аналізатор і тест-система – Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення (ммоль/л) 2–12 років: 2,2–2,7. Коефіцієнт перерахунку – ммоль/л $\times$ 4,01 = мг/дл. Йонізований кальцій у крові визначали за допомогою йоноселективного аналізу. Матеріал дослідження – венозна кров. Аналізатор і тест-система – AVL 9180; Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення (ммоль/л) – 1,16–1,32. Для визначення 25-гідроксивітаміну D, 25-(OH)D у крові використовували метод ІФА. Матеріал дослідження – венозна кров. Аналізатор і тест-система EUROIMMUN (Німеччина). Референтні значення (нг/мл) <20. Для визначення кальцію у волоссі дітей застосовували атомно-абсорбційний спектрофотометр C-115.M1 (Свідоцтво про калібрування № UA/37/ 261118/001543 від 22.11.2018 р.).

Біохімічні дослідження проводили в лабораторії «Сінево», дослідження кальцію у волоссі – у центральній науково-дослідній лабораторії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

На *четвертому етапі* у 30 дітей, у яких виявлено брак кальцію у волоссі, були проведені диференційовані заходи корекції. Для цього дітей поділили на дві групи: контрольну – 15 дітей, у яких корекція дефіцитів передбачала модифікацію дієти, та основну – 15 дітей, у яких ця корекція включала модифікацію дієти і призначення лікарських засобів кальцію дозою 500,0 мг та вітаміну D дозою 5,0 мкг (200,0 МО) раз на добу впродовж трьох місяців.

На *п'ятому етапі* для оцінки ефективності лікування через три місяці спостереження всім 30 дітям зробили повторний аналіз вмісту кальцію у волоссі методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії.

Статистичні обчислення проводили за допомогою електронних таблиць MS Excel Онлайн (Microsoft, USA), статистичного пакета прикладних програм STATISTICA For Windows v.6.1 (StatSoft, США) та інтернет-порталу «Медицинская статистика» <http://www.medstatistic.ru/calculators.html>. Використовували відносні величини, абсолютні величини та нормальність розподілу. За умови нормального (гаусівського) розподілу змінних для порівняння двох груп застосовували параметричний метод із дослідженням t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. За умови непараметричного розподілу змінних для порівняння двох груп застосовували метод кутового перетворення Р. Фішера (обчислення критерію ϕ). Для інтерпретації отриманих результатів використовували методи описової статистики з оцінюванням середнього значення показників (M), стандартного відхилення (SD або σ), критерій вірогідності безпомилкового прогнозу (p). Різницю двох середніх величин вважали досто-

вірною за значення $p \leq 0,05$. Для визначення зв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз К. Пірсона (r). Системний аналіз сукупності показників здійснювали за допомогою методу кореляційних структур. Для оформлення таблиць і більшості графіків застосовували електронні таблиці Excel 2010.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінкської декларації з біомедичних досліджень і положень GCH ICH, згідно з біоетичними нормами (витяг з протоколу № 1 засідання Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького від 31 січня 2018 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до аналізу харчової поведінки, 71,1 % дітей мали добрий апетит, 18,3 % – не дуже добрий або поганий, 5,3 % – поганий, 5,3 % – надмірний. Кількість їжі, що її з'їдає дитина, певною мірою теж свідчить про апетит. 84,2 % батьків зауважили, що дитина з'їдає достатню кількість їжі, 13,7 % – недостатню, 2,1 % – зовелику разову порцію. Більшість дітей (82,6 %) їли самостійно, 17,4 % – під примусом. Серед опитаних дітей 73,7 % рідко просять добавки, 10,5 % – інколи і 15,8 % – ніколи. Майже всі діти їли ті ж страви, що й уся сім'я.

Регулярне харчування дітей підтвердили 85,7 % батьків, нерегулярне – 14,3 %. За якістю 73,0 % батьків оцінили харчування дітей як добре, 24,7 % – задовільне, 2,3 % – незадовільне. У багатьох дітей фіксували порушення адекватної харчової поведінки: 159 (83,6 %) їли безпосередньо перед сном і 64 (33,6 %) часто споживали їжу під час перегляду телепередач, сидячи за комп'ютером або під час користування іншими електронними гаджетами, що вважається поганою звичкою з негативними наслідками.

Оптимальна частота споживання їжі дітьми молодшого шкільного віку – три-чотири рази на день. За результатами анкетування повноцінно харчувалися 86,2 % дітей, 9,9 % споживали їжу лише двічі на добу, 3,9 % – п'ять разів на добу і більше.

Згідно з отриманою інформацією, 82,1 % дітей молодшого шкільного віку повноцінно снідали зранку. 40,5 % дітей регулярно споживали їжу поза домом і школою. Доволі популярна їжа серед них – печиво (82,1 %), солодощі (71,0 %), булочки (63,7 %), чипси (10,5 %), продукти швидкого харчування (8,4 %). Менш ніж половина дітей (48,4 %) споживали у школі молоко і молочні продукти, лише 34,7 % пили молоко щоденно, тоді як 40,5 % рідко вживали молоко, яке є важливим компонентом харчування у ранньому шкільному віці.

Снідали в школі 74,7 % дітей, обідали – 50,0 %, 32,6 % їли канапки, печиво, чипси. Майже половина дітей (41,0 %) ніколи не обідали у шкільній їдальні. Значна частина школярів (37,4 %) часто їли багато солодощів. Загалом 13,7 % батьків були незадоволені харчуванням дитини вдома і 50,0 % – у школі.

На думку батьків, згідно з анкетуванням, 33,7 % школярів споживали недостатню кількість молочних продуктів, 58,9 % – риби, 26,8 % – м'яса, 43,2 % – овочів. Зважаючи на нутритивну цінність цих продуктів, у тому числі як джерело кальцію і вітаміну D, можна припустити недостатнє добове надходження цих та інших нутрієнтів.

Діти молодшого шкільного віку часто перебувають на різноманітних дієтах. Як свідчать результати анкетування, троє дітей (1,6 %) мали низькокалорійну дієту, дев'ятеро (4,7 %) – гіпоалергенну, одна дитина (0,5 %) – вегетаріанську, дев'ять (4,7 %) – інші дієти. Отже, 22 учнів 1–4 класів (11,0 %) дотримувались різних дієт, які могли спровокувати недостатнє добове надходження життєво важливих нутрієнтів.

23,2 % школярів регулярно вживали полівітаміни, 11,6 % – живі бактерії, 10,0 % – мінеральні комплекси, 4,7 % – харчові добавки.

Нормальний індекс маси тіла був визначений у 73,7 % дітей, знижений – у 9,0 %, підвищений – у 17,3 %.

За результатами другого етапу, а саме – оцінювання особливостей харчового раціону та добового нутритивного споживання, щоденне споживання нутрієнтів для більшості дітей молодшого шкільного віку було неоптимальним.

Аналізуючи харчову цінність раціону та добового споживання нутрієнтів за допомогою програми Dietplan 7, ми отримали результати як у цифрових показниках, так і в графічному зображенні, що дало змогу докладно вивчити добове споживання усіх нутрієнтів кожною дитиною і скласти індивідуальні рекомендації.

Відповідне добове споживання білка (рекомендована денна доза) фіксували лише у 27,7 % дітей, жирів – у 21,9 %, вуглеводів – у 28,3 %, енергії – у 24,85 %. Дефіцит денного споживання білків спостерігали у 31,4 % дітей, жирів – у 42,4 %, вуглеводів – у 30,2 %, енергії – у 27,3 % (див. таблицю).

У 48,8 % дітей 1–4 класів у добовому споживанні визначено зменшення кількості харчових волокон, у 66,9 % – поліненасичених жирних кислот, у 48,3 % – мононенасичених жирних кислот, у 18,0 % – насичених жирних кислот.

У 90,7 % школярів цієї вікової групи виявлено дефіцит добового споживання йоду, у 80,8 % – магнію, у 69,2 % – селену, у 64,0 % – заліза, у 62,2 % – кальцію, у 39,0 % – цинку. Дефіцит добового споживання мікроелементів, таких як калій, фосфор, мідь, марганець, діагностовано менш ніж у 10,0 % дітей.

У 95,4 % школярів спостерігали недостатнє добове споживання вітаміну E, у 92,5 % – біотину, у 91,9 % – вітаміну D, у 75,1 % – ретинолу, у 70,9 % – вітаміну C, у 40,5 % – фолатів, у 69,9 % – каротину, у 54,6 % – пантотенату, у 39,6 % – рибофлавіну, у 36,6 % – ніацину (див. таблицю).

Частота недостатнього рівня добового споживання харчових нутрієнтів у школярів початкової школи залежно від віку (n = 172)

Нутрієнт	Вік (роки)					Загалом 7–11 років
	6–7	8	9	10	11	
Протеїн	14 (8,14 %)	16 (9,30 %)	8 (4,65 %)	10 (5,81 %)	6 (3,49 %)	54 (31,39 %)
Жири	17 (9,88 %)	15 (8,72 %)	13 (7,56 %)	18 (10,47 %)	10 (5,81 %)	73 (42,44 %)
Доступні вуглеводи	12 (6,98 %)	8 (4,65 %)	10 (5,81 %)	15 (8,72 %)	7 (4,07 %)	52 (30,23 %)
Калорійність	13 (7,56 %)	9 (5,23 %)	6 (3,49 %)	8 (4,65 %)	11 (6,40 %)	47 (27,33 %)
Харчові волокна	21 (12,21 %)	17 (9,88 %)	16 (9,30 %)	20 (11,63 %)	10 (5,81 %)	84 (48,83 %)
Насичені жирні кислоти	8 (4,65 %)	4 (2,33 %)	5 (2,91 %)	8 (4,65 %)	6 (3,49 %)	31 (18,03 %)
Мононенасичені жирні кислоти	24 (13,95 %)	19 (11,05 %)	12 (6,98 %)	17 (9,88 %)	11 (6,40 %)	83 (48,26 %)
Поліненасичені жирні кислоти	28 (16,28 %)	26 (15,12 %)	21 (12,21 %)	26 (15,12 %)	14 (8,14 %)	115 (66,87 %)
Холестерин	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (0,58 %)	0 (0,00 %)	1 (0,58 %)
Калій	7 (4,07 %)	3 (1,74 %)	1 (0,58 %)	4 (2,33 %)	0 (0,00 %)	15 (8,72 %)
Кальцій	29 (16,86 %)	26 (15,12 %)	11 (6,40 %)	27 (15,70 %)	14 (8,14 %)	107 (62,22 %)
Магній	33 (19,19 %)	33 (19,19 %)	22 (12,79 %)	36 (20,93 %)	15 (8,72 %)	139 (80,82 %)
Фосфор	1 (0,58 %)	1 (0,58 %)	1 (0,58 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (1,74 %)
Залізо	27 (15,70 %)	23 (13,37 %)	19 (11,05 %)	26 (15,12 %)	15 (8,72 %)	110 (63,96 %)
Мідь	3 (1,74 %)	5 (2,91 %)	3 (1,74 %)	2 (1,16 %)	3 (1,74 %)	16 (9,29 %)
Цинк	19 (11,05 %)	13 (7,56 %)	11 (6,40 %)	18 (10,47 %)	6 (3,49 %)	67 (38,97 %)
Марганець	2 (1,16 %)	1 (0,58 %)	1 (0,58 %)	0 (0,00 %)	1 (0,58 %)	5 (2,9 %)
Селен	27 (15,70 %)	29 (16,86 %)	21 (12,21 %)	30 (17,44 %)	12 (6,98 %)	119 (69,19 %)
Йод	35 (20,35 %)	36 (20,93 %)	26 (15,12 %)	41 (23,84 %)	18 (10,47 %)	156 (90,71 %)
Ретинол	32 (18,60 %)	24 (13,95 %)	23 (13,37 %)	32 (18,60 %)	18 (10,47 %)	129 (74,99 %)
Каротин	24 (13,95 %)	23 (13,37 %)	19 (11,05 %)	23 (13,37 %)	14 (8,14 %)	103 (59,88 %)
Вітамін D	36 (20,93 %)	35 (20,35 %)	31 (18,02 %)	37 (21,51 %)	19 (11,05 %)	158 (91,86 %)
Вітамін E	37 (21,51 %)	35 (20,35 %)	30 (17,44 %)	42 (24,42 %)	20 (11,63 %)	164 (95,35 %)
Тіамін	4 (2,33 %)	2 (1,16 %)	1 (0,58 %)	1 (0,58 %)	0 (0,00 %)	8 (4,65 %)
Рибофлавін	19 (11,05 %)	13 (7,56 %)	11 (6,40 %)	18 (10,47 %)	7 (4,07 %)	68 (39,55 %)
Ніацин	13 (7,56 %)	15 (8,72 %)	10 (5,81 %)	17 (9,88 %)	8 (4,65 %)	63 (36,62 %)
Вітамін B ₆	11 (6,40 %)	11 (6,40 %)	5 (2,91 %)	12 (6,98 %)	7 (4,07 %)	46 (26,76 %)
Вітамін B ₁₂	2 (1,16 %)	3 (1,74 %)	3 (1,74 %)	5 (2,91 %)	2 (1,16 %)	15 (8,71 %)
Загальний фолат	25 (14,53 %)	22 (12,79 %)	14 (8,14 %)	30 (17,44 %)	13 (7,56 %)	104 (60,46 %)
Пантотенат	25 (14,53 %)	24 (13,95 %)	15 (8,72 %)	21 (12,21 %)	9 (5,23 %)	94 (54,64 %)
Біотин	35 (20,35 %)	34 (19,77 %)	28 (16,28 %)	41 (23,84 %)	21 (12,21 %)	159 (92,45 %)
Вітамін C	28 (16,28 %)	29 (16,86 %)	19 (11,05 %)	30 (17,44 %)	16 (9,30 %)	122 (70,93 %)

Аналіз харчової цінності добових раціонів дітей показав, що середнє значення добового споживання кальцію становило 750,00 мг (603,00; 949,00) у хлопчиків та 646,00 мг (502,50; 744,50) – у дівчаток. Недостатнє споживання кальцію фіксували у 50,7 % хлопчиків та у 70,7 % дівчаток. У віковій групі 6-7 років споживання кальцію було недостатнім у 76,3 %, у віці 8 років – у 70,3 %, у віці 9 років – у 35,5 %, у віці 10 років – 61,4 %, у віці 11 років – у 63,6 % школярів.

Середньодобове споживання вітаміну D становило 2,59 мкг (1,68; 4,08) у хлопчиків та 1,97 мкг (1,19; 3,08) – у дівчаток. Недостатнє споживання вітаміну D фіксували у 84,9 % хлопчиків і 96,9 % дівчаток.

На третьому етапі дослідження у 56 дітей зі зменшенням добового споживання кальцію та вітаміну D визначали показники кальцію та вітаміну D в сироватці крові. Зменшений вміст загального кальцію у крові констатовано у 2 хлопчиків (3,6 %) і 13 дівчаток (23,2 %) ($p < 0,01$) цієї групи. Зменшений вміст йонізованого кальцію в сироватці крові був у 1 хлопчика (1,8 %) та у 8 дівчаток (14,3%) ($p < 0,01$) відповідно. Знижені показники вітаміну D в сироватці крові спостерігали у 8 (14,3 %) хлопчиків та у 19 (33,9 %) дівчаток ($p = 0,02$) цієї групи.

Додатково всім дітям цієї групи визначали вміст кальцію у волоссі. Зменшений вміст кальцію у волоссі фіксували у 8 (14,3 %) хлопчиків та у 22 (39,3 %) дівчаток ($p < 0,01$).

Таким чином, згідно з біохімічним дослідженням сироватки крові, брак загального і/або йонізованого кальцію спостерігали у 24 (42,9 %) дітей зі зменшеним добовим споживанням кальцію, тоді як дослідження вмісту кальцію у волоссі показало брак кальцію у 30 (53,6 %) дітей. На нашу думку, вміст мікроелементів у крові – більш динамічний і мінливий показник, тоді як їх вміст у волоссі – більш сталий показник, і його можна ефективно застосовувати для діагностики дефіцитних станів.

Визначено позитивні значення коефіцієнта кореляції між показником кальцію у крові та частотою споживання молока у школі ($R = 0,58, p < 0,01$), йогуртів ($R = 0,56, p < 0,01$). Простежується слабший, але достовірний зв'язок між недостатнім споживанням м'яса й риби та вмістом кальцію.

Найбільш позитивний кореляційний зв'язок зі значенням йонізованого кальцію у крові мав такий чинник, як споживання молока у школі ($R = 0,57, p < 0,01$) та м'яса ($R = 0,54, p < 0,01$).

Водночас за наявності таких чинників, як недостатність споживання або небажання споживати деякі продукти, спостерігався негативний достовірний зв'язок із показником йонізованого кальцію крові.

Високий показник вітаміну D у крові частіше визначали за наявності таких чинників, як часте вживання йогуртів ($R = 0,56, p < 0,01$), регулярне споживання молока ($R = 0,51, p < 0,01$), а також за частішого споживання риби ($R = 0,50, p < 0,01$).

Порівняння залежності показників кальцію у крові та нутрієнтів показало, що найчастіше високий показник кальцію у крові спостерігається за наявності високих показників вітаміну D ($R = 0,45, p < 0,01$), а також вітаміну B₁₂ ($R = 0,42, p < 0,01$) та вітаміну B₆ ($R = 0,40, p < 0,01$). Малий вміст кальцію у крові мав істотну від'ємну кореляцію з добовим споживанням цинку, тіаміну, заліза ($R = -0,40, p < 0,01$) та марганцю ($R = -0,35, p < 0,01$).

Показник вмісту кальцію у волоссі корелював із показниками вмісту кальцію у крові та добовим споживанням кальцію ($R = 0,62, p < 0,01$).

На четвертому етапі дослідження 30 дітям, які мали зменшений вміст кальцію у волоссі (менше 300,0 мг/кг) і які надали інформовану згоду, проведено відповідне лікування. Дітей у рандомізований спосіб поділили на дві групи по 15 у кожній: основну (вміст кальцію у волоссі $181,5 \pm 86,9$ мг/кг; $p > 0,05$) та контрольну (вміст кальцію у волоссі $164,4 \pm 80,8$ мг/кг). Дітям основної групи надано рекомендації щодо модифікації дієти, а також призначено комплексний лікарський засіб, який містив кальцій (500,0 мг) і вітамін D (5,0 мкг (200,0 МО)), раз на добу упродовж трьох місяців. Модифікація дієти полягала у рекомендації додатково ввести продукти, багаті на кальцій і вітамін D, а саме: молоко, кисломолочні продукти, йогурти та сир, квасолі і боби, броколі, шпинат, іншу листову зелень, проростки пшениці, горіхи, кунжутне насіння, рибу, сухофрукти. Усі рекомендації були персоналізовані й розроблені за допомогою лікаря-дієтолога.

На п'ятому етапі дослідження, через три місяці корекції, після повторних обстежень визначено, що у волоссі школярів основної групи істотно збільшився вміст кальцію (до $293,6 \pm 80,6$ мг/кг; $p < 0,01$), тоді як у школярів контрольної групи виявлено лише тенденцію до збільшення вмісту кальцію у волоссі (до $185,14 \pm 82,38$ мг/кг; $p > 0,05$).

Висновки. У більшості дітей молодшого шкільного віку харчування є незбалансованим, яке не забезпечує усі потреби метаболізму дитини, що швидко росте й інтенсивно розвивається. У багатьох дітей виявлено порушення харчової поведінки: нерегулярне харчування, недостатня кількість їжі, перегляд телепередач під час їди, споживання їжі безпосередньо перед сном, часте вживання солодощів і їжі швидкого приготування, 11,0 % школярів дотримуються різноманітних дієт.

Майже у третини школярів виявлено дефіцит денного споживання білків, жирів, вуглеводів і енергії, у половини – дефіцит споживання харчових волокон, поліненасичених жирних кислот і мононенасичених жирних кислот.

У більшості школярів фіксували добовий дефіцит споживання йоду, магнію, селену, заліза та кальцію, вітаміну E, біотину, вітаміну D, ретинолу, вітаміну C, каротину, пантотенату. Серед дітей зі зниженим добовим споживанням кальцію та вітаміну D у 42,9 % визначено зменшений вміст загального і/або йонізованого кальцію у крові, у 53,6 % – у волоссі.

Застосування неінвазивного методу дослідження вмісту кальцію у волоссі дозволяє визначити дефіцит кальцію в організмі дитини та контролювати його відновлення. Дітям із недостатнім добовим споживанням кальцію та вітаміну D доцільно рекомендувати модифікацію дієти зі збільшенням споживання молока, кисломолочних продуктів, йогуртів, сиру,

квасолі та бобів, броколі, шпинату, іншої листової зелені, проростків пшениці, горіхів, кунжутного насіння, риби, сухофруктів. Для корекції дефіциту кальцію доцільно призначати лікарські засоби кальцію з вітаміном D, поєднуючи з модифікацією дієти зі збільшенням харчових продуктів, що містять наведені вище нутрієнти.

Список літератури

1. Квашнина ЛВ. Алиментарный дефицит кальция у детей и подходы к его коррекции. Современная педиатрия. 2016;7(79):26–32 (Kvashnina LV. Alimentary calcium deficiency in children and approaches to its correction. Modern Pediatrics. 2016;7(79):26-32). (Russian) <https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.26>
2. Коровина НА, Захарова ИН, Заплатников АЛ, Обычная ЕГ. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра. Результаты популяционных исследований, проведенных Институтом питания РАМН. Причины авитаминоза. Группы риска. Последствия дефицита витаминов. Профилактика. Русский медицинский журнал. 2014;1:48–56 (Korovina NA, Zakharova IN, Zaplatnikov AL, Obnochnaya EG. Vitamins and trace elements in the practice of a pediatrician. Results of population studies conducted by the Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences. Causes of vitamin deficiency. At-risk groups. Consequences of vitamin deficiency. Prevention. Russian Medical Journal. 2014;1:48-56). (Russian)
3. Няньковський СЛ, Яцула МС, Чикайло МІ, Пасечнюк ІВ. Стан здоров'я школярів в Україні. Здоров'я дитини. 2012;5(40):109–114 (Nyankovsky SL, Yatsula MS, Chikailo MI, Pasechnyuk IV. The state of health of schoolchildren in Ukraine. Child Health. 2012;5(40):109-114). (Ukrainian)
4. Няньковський СЛ, Добрянський ДО, Марушко ЮВ та ін. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика. Львів: Ліга-Прес; 2009. 288 с. (Nyankovsky SL, Dobryansky DO, Marushko YuV et al. Nutrition of young children: theory and practice. Lviv: Liga-Press; 2009. 288 p.). (Ukrainian)
5. Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії. Наказ МОЗ від 03.09.2017 р. № 1073 (About the statement of Norms of physiological needs of the population of Ukraine in the basic nutrients and energy. Order of the Ministry of Health dated 03.09.2017 N 1073). (Ukrainian)
6. Шадрин ОГ, Гайдучик ГА. Проблемные вопросы питания детей раннего возраста и пути их решения. Современная педиатрия. 2016;3(75):110–114 (Shadrin OG, Gaiduchik GA. Problematic issues of nutrition in young children and ways to solve them. Modern Pediatrics. 2016;3(75):110-114). (Russian) <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.110>
7. Шадрин ОГ, Дюкарева-Бездєнєжних СВ. Дефіцит макро- і мікронутрієнтів у харчуванні дітей раннього віку та шляхи його корекції. Перинатологія і педиатрія. 2010;4(44):69–74 (Shadrin OG, Dyukareva-Bezdenzhnykh SV. Deficiency of macro- and micronutrients in the diet of young children and ways to correct it. Perinatology and Pediatrics. 2010;4(44):69-74). (Ukrainian)
8. Яцула МС. Проблеми діагностики та корекції шкільної дезадаптації у дітей молодшого шкільного віку. Проблеми клінічної педіатрії. 2013;4:17–21 (Yatsula MS. Problems of diagnosis and correction of school maladaptation in children of primary school age. Problems of Clinical Pediatrics. 2013;4:17-21). (Ukrainian)
9. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Complementary feeding. In: Pediatric Nutrition, 8th ed, Kleinman RE, Greer FR, editors. American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2019. P.163. JAMA Network Open. 2020;3(8):e2013070.
10. Anjos T, Altmäe S, Emmett P, Tiemeier H, Ciosa-Monasterolo R, Luque V et al. Nutrition and neurodevelopment in children: focus on nutriment the project. Eur J Nutr. 2013;52(8):1825-1842. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0560-4>
11. Bass JK, Chan GM. Calcium nutrition and metabolism during infancy. Nutrition. 2006;22(10):1057-1066. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.05.014>
12. Finn K, Callen C, Bhatia J, Reidy K, Bechard LJ, Carvalho R. Importance of Dietary Sources of Iron in Infants and Toddlers: Lessons from the FITS Study. Nutrients. 2017;9(7):733. <https://doi.org/10.3390/nu9070733>
13. Global nutrition report in the context of COVID-19. United Nations System 2020. Standing Committee on Nutrition. Available from: <https://globalnutritionreport.org/reports/2020-global-nutrition-report/>
14. Larson NI. Nutritional problems in childhood and adolescence: a narrative review of identified disparities. Nutr Res Rev. 2021;34(1):17-47. <https://doi.org/10.1017/S095442242000013X>
15. Mason JB, Sanders D, Musgrove P, Soekirman, Galloway R. Community health and nutrition programs. In: Disease Control Priorities in Developing Countries. Chapter 56. Washington: World Bank; 2006. P. 1053-1074. <https://doi.org/10.1596/978-0-8213-6179-5/Chpt-56>
16. Micronutrient Initiative and United Nations Children's Fund (UNICEF). Vitamin and mineral deficiency: A Global Damage Assessment Report. Ottawa; 2014. Available from: <http://www.micronutrient.org/CMFiles/PubLib/Report-67-VMD-A-Global-Damage-Assessment-Report1KSB-3242008-9634.pdf>. Accessed 16 March 2014.
17. Nutrition related health problems in preschool children. Nutr Food Science. 2006;36(3):1-12. <https://doi.org/10.1108/nfs.2006.01736cab.013>
18. Nyankovsky S, Dobryansky D, Ivakhnenko O, Iatsula M, Javorska M, Shadryn O et al. Dietary habits and nutritional status of children from Ukraine during the first 3 years of life. PEDIATRIA POLSKA. 2014;89(6):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.pepo.2014.08.003>
19. Ortega-Anta RM, Jiménez-Ortega AI, López-Sobaler AM. Calcium and health. Nutr Hosp. 2015;31(2):10-17.
20. Report on the world nutrition situation. 6th ed. ACC/SCN & IFPRI: Geneva, Switzerland; 2020. 134 p. Available from: https://www.unscn.org/files/Publications/RWNS6/report/SCN_report.pdf

21. Transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. The State of Food Security and Nutrition in the World. Rome: FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2021. 240 p. Available from: <https://doi.org/10.4060/cb4474en>. <https://doi.org/10.4060/cb4474en>
22. UNICEF. 2009. ChildInfo: Monitoring the situation of children and women. Available from: <http://www.childinfo.org/>
23. World Health Organization. Micronutrients; 2012. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/micronutrients/en/index.html>

Стаття надійшла до редакції журналу 19.10.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Харчові дефіцити й особливості нутритивного забезпечення у дітей молодшого шкільного віку

С. Л. Няньковський, М. С. Яцула, А. В. Титуса

Вступ. Харчування дітей молодшого шкільного віку не завжди відповідає сучасним нутритивним нормам. Зокрема, не вивчено частоту нутритивних дефіцитів, у тому числі кальцію і вітаміну D, у дітей цієї вікової групи.

Мета. З'ясувавши особливості нутритивного забезпечення і поширеність дефіцитів нутрієнтів у щоденному харчуванні дітей молодшого шкільного віку, насамперед дефіциту кальцію і вітаміну D, запропонувати методи корекції.

Матеріали й методи. Досліджували особливості харчування та харчової поведінки 190 учнів 1–4 класів. Визначено особливості нутритивного забезпечення на підставі аналізу триденного раціону харчування з використанням програми Dietplan 7 у 172 дітей. У 56 дітей із дефіцитом споживання кальцію досліджено загальний і йонізований кальцій, 25-гідроксивітамін D у крові, вміст кальцію у волоссі. У 30 дітей із дефіцитом кальцію у волоссі визначено ефективність модифікації дієти та призначення препаратів кальцію з вітаміном D.

Результати. Порушення апетиту мали 28,9 % дітей, 17,4 % їли під примусом, 14,3 % харчувалися нерегулярно, 13,7 % з'їдали замалу разову порцію, 11,0 % дотримувались різних дієт. Багато дітей мали порушення харчової поведінки: їли перед сном (83,6 %), під час перегляду телепередач (33,6 %). Харчування часто було незбалансованим. Діти споживали недостатню кількість риби (58,9 %), овочів (43,2 %), молочних продуктів (33,7 %), м'яса (26,8 %). Дефіцит добового споживання кальцію виявлено у 50,6 % хлопчиків і 70,7 % дівчаток, вітаміну D – у 84,9 % хлопчиків і 96,9 % дівчаток. У 42,9 % дітей із недостатнім добовим споживанням кальцію та вітаміну D фіксували знижений показник загального і/або йонізованого кальцію, у 48,2 % – вітаміну D в сироватці крові, у 53,6 % – зменшений вміст кальцію у волоссі.

Висновки. Для дітей молодшого шкільного віку характерний незбалансований харчовий раціон, із дефіцитом споживання багатьох нутрієнтів. Застосування модифікації дієти та призначення кальцію разом із вітаміном D упродовж трьох місяців дало змогу істотно зменшити дефіцит кальцію в організмі.

Ключові слова: школярі, харчові дефіцити, кальцій, вітамін D.

Nutritional Deficiencies and Features of Nutritional Provision in Primary School Children

S. Nyankovsky, M. Yatsula, A. Tytusa

Introduction. The nutrition of primary school children does not always meet contemporary nutritional standards. The frequency of nutritional deficiencies, including calcium and vitamin D, among this age group remains unstudied.

The aim of the study. To establish the characteristics of nutritional provision and the prevalence of nutrient deficiencies in the daily nutrition of primary school children, including calcium and vitamin D deficiencies and to propose methods of correction.

Materials and methods. 5 consecutive stages of the study were conducted. At the first stage in 2019, the assessment of eating behavior in 190 children of grades 1–4 of two schools in the city of Lviv was conducted using a questionnaire.

In the second stage, the features of the diet and ration and daily nutritional intake were determined using a special licensed program Dietplan 7 (UK). The analysis of daily nutrient intake was performed for 172 children. In the third stage, a study was conducted on the level of total, ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in the blood, and a study on the calcium content in the hair of 56 children with insufficient daily intake of calcium and / or vitamin D. In the fourth stage, 30 children with reduced levels of calcium in the hair were detected, differentiated correction measures were performed. To do this, the children were divided into two groups: the control group - 15 children whose deficiencies were corrected by diet modification, and the main group - 15 children - whose deficiencies were corrected by diet modification and the intake of calcium at a dose of 500.0 mg and vitamin D at a dose of 5.0 µg (200.0 IU) once a day for three months. In the fifth stage, to evaluate the effectiveness of treatment after three months of follow-up, all 30 children were re-analyzed for calcium content in the hair using atomic absorption spectrophotometry.

Results. Appetite disturbance was observed in 28.9 % of schoolchildren, 17.4 % ate under duress, 14.3 % ate irregularly, 13.7% ate insufficient portions, 11.0 % were on different diets, many schoolchildren had eating disorders: ate before sleep (83.6 %), while watching TV (33.6 %). The diet was often unbalanced, children consumed insufficient fish (58.9 %), vegetables (43.2 %), dairy products (33.7 %), meat (26.8 %). Low calcium intake was observed in 50.6 % boys and 70.7 % of girls, vitamin D deficiency was detected in 84.9 % of boys and 96.9 % of girls. Among children with a reduced daily intake of calcium and vitamin D, 42.9 % of children had a reduced level of total and / or ionized calcium, 48.2 % had a reduced level of vitamin D in the blood serum, and 53.6 % had a reduced calcium content in the hair.

After 3 months of correction, we found that in the hair of the main group children, who were subjected to dietary correction including calcium and vitamin D prescription, a significant increase in the average calcium content (up to 293.6 ± 80.6 mg/kg; $p < 0.01$) was observed, while in control group children who received only a modified diet, had only a tendency to increase the average amount of calcium in the hair (up to 185.14 ± 82.38 mg/kg; $p > 0.05$).

Conclusions. For most primary school children, nutrition is unbalanced, which does not meet all the needs of a rapidly growing and intensively developing child's metabolism. A significant number of children have eating disorders: they do not eat regularly, do not eat enough food, eat food while watching TV, just before bed, do not have lunch at school, like fast food, 10.0% of children are on various diets. Almost a third of schoolchildren have a deficiency of daily intake of proteins, fats, carbohydrates and energy, and half of schoolchildren have a deficiency in the consumption of dietary fiber, polyunsaturated fatty acids and monounsaturated fatty acids. Most schoolchildren have a daily deficiency of iodine, magnesium, selenium, iron and calcium, vitamin E, biotin, vitamin D, retinol, vitamin C, carotene, pantothenate. Among children with reduced daily intake of calcium and vitamin D in 42.9 % of children exposed reduced content of total and / or ionized calcium in the blood serum was found, and in 53.6 % of children in this group - in the hair. The use of a non-invasive method of studying the calcium content in the hair allows to determine the calcium deficiency in the child's body and control the process of its recovery. For children with insufficient daily intake of calcium and vitamin D, it should be recommended a diet modification with increased consumption of milk, dairy products, yogurt and cheese, beans, spinach, broccoli, other leafy greens, wheat germ, nuts, sesame seeds, fish. To correct the existing calcium deficiency, it is advisable to use calcium supplements with vitamin D, combining this with a modification of the diet with an increase in food that contains the nutrients mentioned above.

Keywords: schoolchildren, food deficiencies, calcium, vitamin D.

Відомості про авторів

1. Няньковський Сергій Леонідович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)291-78-51); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79010, м. Львів, вул. Окружна, 77, кв. 16; +38(067)773-47-44; nianksl@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-0658-9253>
2. Яцула Марта Степанівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)291-78-51); кандидатка медичних наук, доцентка; 79014, м. Львів, вул. Братів Міхновських, 23, кв. 4; +38(067)272-38-85; dr.yatsula@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>
3. Титуса Андрій Васильович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); асистент кафедри; 79495, м. Винники, вул. Стрілецька, 71А, +38(096)305-47-77; a.tytusa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1445-5703>



**Н. В. Дробінська¹, О. О. Абрагамович¹,
З. О. Білоус¹, М. Р. Ферко¹, Р. Б. Іваночко¹,
М. О. Завадка²**

¹ Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

² Мережа медичних оптик «Optometrist»

Особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини

Вступ. Цироз печінки (ЦП) – досить поширена недуга у світі [17, 33], а остеопенія й остеопороз, які є проявом порушення мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ), що часто трапляється у хворих на ЦП [1, 21–23, 26, 27, 32, 38, 41], підвищуючи ламкість кісток, призводять до зростання кількості непрацездатних, погіршення якості і вкорочення тривалості життя.

Патогенетичні механізми ЦП запускають низку каскадних процесів, що можуть виявлятися змінами певних лабораторних показників крові, констеляції яких рутинно використовують клініцисти для виявлення цитолізного, мезенхімально-запального, гепатоцелюлярної недостатності, холестазного, портосистемного шунтування, дисліпідемічного синдромів у хворих на цю недугу [9, 11, 13, 14, 18, 28, 31, 34, 36,]. Доступна на всіх етапах надання медичної допомоги діагностика вказаних синдромів забезпечує можливість комплексної коректної оцінки стану печінки, визначає тактику і стратегію лікування, а також прогноз.

Для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), характеристики її остеобластної та остеокластної функцій, виявлення ПМЩКТ додатково доводиться використовувати дорогі методи й не завжди доступні методи лабораторної та інструментальної діагностики, такі як визначення остеокальцину, амінотермінального пропептиду проколагену I типу, специфічного для формування колагену I типу, ізомеризованого С-кінцевого телопептиду, специфічного для деградації колагену I типу (C-terminal telopeptide of type-1 collagen, CTX), кістковоспецифічної лужної фосфатази (ЛФ) [3–5, 19, 25, 30, 37], проведення двофотонної рентгенівської абсорбціометрії тощо [6, 15, 24].

Зроблено поодинокі спроби з'ясувати залежність змін деяких лабораторних показників, що входять у згадані синдроми, від стану МЩКТ.

Так, дослідження, проведене корейськими вченими, показало, що пацієнти, у яких був у анамнезі остеопороз, мали вищий показник аспартатамінотрансферази (АСТ), ніж ті, що не мали остеопорозу, а між АСТ і МЩКТ поперекового відділу хребта підтверджено негативний взаємозв'язок [20]. Пакистанські дослідники виявили, що АСТ позитивно корелює з аланінамінотрансферазою (АЛТ), але між АЛТ і маркером кісткового обміну СТХ є лише слабкий зворотний кореляційний зв'язок [16].

Окрім цього, констатовано зворотну кореляцію кісткового маркера СТХ зі збільшенням вмісту загального білірубину [16], а ЛФ, особливо її кістковоспецифічну фракцію, дослідники трактують як маркер остеобластної функції кісток [5, 35].

Проте проведені дослідження не допомогли дійти обґрунтованого висновку про їх закономірні особливості, а тому не дають змогу лікарям-клініцистам будь-якої ланки надання медичної допомоги хворим на ЦП на основі оцінки рутинних і доступних лабораторних синдромів запідозрити або ж верифікувати ПМЩКТ, що й визначило мету нашого дослідження.

Мета дослідження. Дослідити особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Відповідно до законів України (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [12]), Гельсінкської декларації прав людини,

Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, після підписання добровільної згоди на участь у дослідженні в рандомізований спосіб у дослідження включено 90 хворих на ЦП (27 жінок (30,0 %) та 63 чоловіки (70,0 %) віком від 18 до 66 років), які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі на базі гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» з 2016 до 2020 року.

Усім хворим проведено дослідження МЩКТ, яке виконували за допомогою ультразвукової денситометрії п'яткової кістки [2,7] (прилад Sonost-2000) з визначенням Т-критерію згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я [42], та діагностування ПМЩКТ, якщо його значення менше $-1,0$ стандартне відхилення (standard deviation – SD) (остеопенія – від $-1,0$ до $-2,5$ SD, остеопороз – менше або дорівнює $-2,5$ SD), і норми МЩКТ, якщо значення було більше або дорівнювало $-1,0$ SD.

За результатами дослідження хворі були стратифіковані на дослідну групу (ДГ) (хворі на ЦП з ПМЩКТ (72 особи (80,0 %))) і групу порівняння (ГП) (хворі на ЦП без ПМЩКТ (18 осіб (20,0 %))). ДГ поділено на дві підгрупи, одна з яких (ДГ А) – хворі на ЦП з остеопенією (46 осіб (63,9 %)), а інша (ДГ Б) – хворі на ЦП з остеопорозом (26 осіб (36,1 %)).

Серед лабораторних синдромів, які фіксують у хворих на ЦП, обрали шість найбільш поширених і доступних для дослідження, а саме – цитолізний, мезенхімально-запальний, гепатоцелюлярної недостатності, холестаазний, портосистемного шунтування і дисліпідемії. Показники, що характеризують ці синдроми, визначали після забору 20,0 мл крові з ліктьової вени зранку натще, використовуючи стандартні методики (абсорбційну фотометрію – АСТ, АЛТ, тимолова проба (ТП), загальний білок, альбуміни, гамма-глобуліни, ЛФ, гамма-глутаміл-транспептидаза (ГГТП), загальний білірубін, креатинін, холестерол, тригліцериди, ЛПВЩ, ЛПНЩ, потенціометрію з використанням йон-селективних електродів – калій, натрій, коагулометрію – фібриноген, протромбіновий індекс (ПТИ), обчислений з відношення часу згортання контрольної плазми до часу згортання досліджуваної плазми у відсотках).

Цитолізний синдром діагностували у разі виявлення збільшення вмісту амінотрансфераз – АЛТ і/або АСТ у плазмі крові. На наявність мезенхімально-запального синдрому вказувало підвищення показників ТП і/або гамма-глобулінів. Синдром гепатоцелюлярної недостатності підтверджувався у разі зменшення значень фібриногену, ПТИ, загального білка чи альбумінів. Про холестаазний синдром йшлося у разі збільшення значень ЛФ, ГГТП, загального білірубину. Для синдрому портосистемного шунтування було характерне зниження показників натрію і/або калію,

і/або підвищення креатиніну. Синдром дисліпідемії діагностували за збільшення вмісту холестеролу, В-ліпопротеїдів, тригліцеридів, ЛПНЩ, зменшення ЛПВЩ в сироватці крові.

Дослідження проводили у три етапи. На *першому етапі* виконали три кроки, з яких *перший* полягав у дослідженні частоти випадків наявності лабораторних синдромів і показників, що характеризують ці синдроми, у хворих на ЦП з визначенням частки їх наявності у кожній із досліджуваних груп, *другий* – у виявленні достовірної різниці між частотою випадків, *третій* – у виявленні прямого стохастичного взаємозв'язку між синдромом чи показником і певним ураженням кісток.

Другий етап дослідження передбачав виокремлення констеляцій лабораторних синдромів, отриманих після виконання трьох кроків: *першого* – дослідження частоти випадків усіх можливих констеляцій лабораторних синдромів у хворих на ЦП, обчислених за біномом І. Ньютона, та визначення їх частки в кожній із досліджуваних груп; *другого* – виявлення констеляцій лабораторних синдромів, що статистично достовірно відрізнялися за частотою випадків у групах; *третього* – виявлення констеляцій лабораторних синдромів, які мали підтверджений прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ, у тому числі з остеопенією й остеопорозом.

На *третьому етапі* вивчали особливості одночасного прояву певної кількості лабораторних синдромів із шести досліджуваних, що також виконували за три кроки, де на *першому* вивчали частоту випадків у всіх хворих на ЦП з визначенням їх частки у хворих на ЦП з ПМЩКТ, а також окремо – з остеопенією й остеопорозом, і без ПМЩКТ, на *другому* виявляли достовірну різницю між частотою випадків у групах, на *третьому* досліджували наявність стохастичного зв'язку між певним ураженням кісток та одночасним проявом певної кількості лабораторних синдромів із шести досліджуваних.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel з використанням надбудови Real Statistic Resource Pack [40].

Для вивчення різниць між частотою випадків у досліджуваних групах користувались точним критерієм Р. Фішера [29]. Статистично достовірним вважали його значення менше 0,05. Для виявлення стохастичного зв'язку між ознакою і хворобою застосовували коефіцієнти асоціації Дж. Юла (Yule's Coefficient of Association – YCA) та контингенції (Coefficient Contingency – CC), якщо YCA дорівнював 1,00 [8, 10, 39]. На статистично підтверджений зв'язок вказували значення $|YCA| \geq 0,5$ і $|CC| \geq 0,3$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати *першого етапу* дослідження наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Частота випадків наявності лабораторних синдромів та окремі їх показники, референтні значення у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини, у тому числі з остеопенією й остеопорозом, і без порушення мінеральної щільності кісткової тканини

Лабораторні синдроми	Загальна кількість випадків наявності лабораторних синдромів чи змін показників (n, %) N=90		Частота випадків наявності лабораторних синдромів чи змін показників у досліджуваних групах (n, %)								Результат точного критерію Р. Фішера (p) та коефіцієнта асоціації Дж. Юла (YCA), або контингенції (CC)							
			ДГ (з ПМЩКТ)						ГП (без ПМЩКТ) N = 18		ДГ (з ПМЩКТ) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ А (остеопенія) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ Б (остеопороз) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ А (остеопенія) – ДГ Б (остеопороз)	
			всього N = 72		ДГ А (остеопенія) N=46		ДГ Б (остеопороз) N=26											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p	YCA	p ₁	YCA ₁	p ₂	YCA ₂	p ₃	YCA ₃
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1. Цитолізний	76	84,44	60	78,95	35	46,06	25	32,89	16	21,05	0,727	-0,23	0,320	-0,43	0,558	0,52^	0,045*	-0,77^
↑ АСТ (жін. – <31,0 од./л; чол. – <37,0 од./л)	73	81,11	59	80,82	34	46,57	25	34,25	14	19,18	0,739	0,13	1,000	-0,11	0,142	0,75^	0,024*	-0,80^
↑ АЛТ (жін. – <33,0 од./л; чол. – <41,0 од./л)	40	44,44	31	77,50	16	40,00	15	37,50	9	22,50	0,608	-0,14	0,393	-0,30	0,760	0,15	0,083	-0,44
2. Мезенхі-мально-запальний	48	53,33	40	83,33	24	50,00	16	33,33	8	16,67	0,438	0,22	0,782	0,15	0,359	0,33	0,471	-0,19
↑ ТП (0–5)	19	21,11	18	94,74	12	63,16	6	31,58	1	5,26	0,105	0,70^	0,089	0,71^	0,211	0,67^	1,000	0,08
↑ гамма-глобулінів (12–22 %)	69	76,67	55	79,71	31	44,93	24	34,78	14	20,29	1,000	-0,04	0,548	-0,26	0,208	0,55^	0,021*	-0,71^
3. Гепато-целюлярної недостатності	84	93,33	67	79,76	41	48,81	26	30,95	17	20,24	1,000	-0,12	0,667	-0,35	0,409	CC=0,18	0,152	CC=-0,21
↓ фібриногену (2–4 г/л)	1	1,11	1	100,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1,000	CC=0,05	1,000	CC=0,08			1,000	CC=0,09
↓ ПТТ (80–100 %)	81	90,00	66	81,48	41	50,62	25	30,86	15	18,52	0,376	0,38	0,676	0,24	0,289	0,67^	0,408	-0,51^
↓ загального білка (64,0–83,0 г/л)	28	31,11	22	78,57	14	50,00	8	28,57	6	21,43	0,785	-0,06	1,000	-0,07	1,000	-0,06	1,000	-0,01
↓ альбумінів (52–65 %)	69	76,67	58	84,06	37	53,63	21	30,43	11	15,94	0,117	0,45	0,122	0,45	0,183	0,46	1,000	-0,01
4. Холестазний	75	83,33	59	78,67	35	46,67	24	32,00	16	21,33	0,726	-0,28	0,320	-0,43	1,000	0,20	0,115	-0,58^
↑ ЛФ (жін. – <98,0 од./л; чол. – <128,0 од./л)	50	55,56	41	82,00	20	40,00	21	42,00	9	18,00	0,608	0,14	0,781	-0,13	0,049*	0,62^	0,003*	-0,69^
↑ ГГТП (жін. – <9,39 од./л; чол. – <11,61 од./л)	73	81,11	59	80,82	39	53,42	20	27,40	14	19,18	0,739	0,13	0,487	0,23	1,000	-0,02	0,526	0,25
↑ загального білірубіну (<18,7 мкмоль/л)	68	75,56	54	79,41	32	47,06	22	32,35	14	20,59	1,000	-0,08	0,758	-0,21	0,697	0,22	0,257	-0,41
5. Портосис-темного шунтування	10	11,11	7	70,00	5	50,00	2	20,00	3	30,00	0,412	-0,30	0,676	-0,24	0,386	-0,41	1,000	0,19
↓ натрію (130,0–150,0 ммоль/л)	6	6,67	6	100,00	4	66,67	2	33,33	0	0,00	0,343	CC=0,13	0,570	CC=0,16	0,505	0,18	1,000	0,07

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
↓ калію (3,4–5,8 ммоль/л)	7	7,78	7	100,00	2	28,57	5	71,43	0	0,00	0,337	CC= 0,15	1,000	CC= 0,11	0,068	CC=0,30^	0,090	-0,68^
↑ креатиніну (жін. – <80,0 мкмоль/л; чол. – <106,0 мкмоль/л)	5	5,56	2	40,00	2	40,00	0	0,00	3	60,00	0,053	-0,75^	0,130	-0,63^	0,062	CC= -0,33^	0,532	CC= 0,13
6. Дисліпідемії	34	37,78	29	85,29	21	61,76	8	23,53	5	14,71	0,420	0,27	0,261	0,37	1,000	0,07	0,317	0,31
↑ загального холестеролу (<5,2 ммоль/л)	11	12,22	10	90,91	8	72,73	2	18,18	1	9,09	0,452	0,47	0,425	0,56^	1,000	0,17	0,311	0,43
↑ В-ліпопро- теїдів (35–55)	13	14,44	8	61,54	6	46,16	2	15,38	5	38,46	0,126	-0,51^	0,267	-0,44	0,103	-0,64^	0,702	0,29
↑ тригліцеридів (<2,28 ммоль/л)	7	7,78	7	100,00	3	42,86	4	57,14	0	0,00	0,337	CC= 0,15	0,553	CC= 0,14	0,133	CC=0,26	0,244	-0,45
↓ ЛПВЩ (жін. – >1,68 ммоль/л; чол. – >1,45 ммоль/л)	78	86,67	69	88,46	43	55,13	26	33,33	9	11,54	<0,001*	0,92^	<0,001*	0,87^	<0,001*	CC=0,61^	0,549	CC= -0,16
↑ ЛПНЩ (<2,6 ммоль/л)	36	40,00	31	86,11	20	55,55	11	30,56	5	13,89	0,290	0,33	0,273	0,33	0,361	0,31	1,000	0,02

Примітки: ↓ – зниження показника менше від норми; ↑ – підвищення показника більше від норми; (...) – у дужках наведено референтні значення показників; N – загальна кількість обстежених хворих; n – частота випадків виявлення лабораторного синдрому чи відхилення певного показника від референтних значень; % – відносна частота випадків виявлення лабораторного синдрому чи відхилення від референтних значень певного лабораторного показника від загальної кількості обстежених та їх відсоткова частка у розподілі між групами; p – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ і ГП); p_1 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ А і ГП); p_2 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ Б і ГП); p_3 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ А і ДГ Б); * – статистично достовірна різниця між частотою випадків у групах ($p < 0,05$); YCA – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між лабораторним синдромом чи відхиленням певного лабораторного показника та ПМЩКТ; YCA₁ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між лабораторним синдромом чи відхиленням певного лабораторного показника й остеопенією; YCA₂ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між лабораторним синдромом чи відхиленням певного лабораторного показника й остеопорозом; YCA₃ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між лабораторним синдромом чи відхиленням певного лабораторного показника й остеопенією або остеопорозом у разі його від'ємного значення; CC – значення коефіцієнта контингенції для підтвердження стохастичного зв'язку між лабораторним синдромом чи відхиленням певного лабораторного показника й певним ураженням кісток, якщо YCA = 1,00; ^ – статистично підтверджений зв'язок між лабораторним синдромом чи зміною показника та певним ураженням кісток ($|YCA| \geq 0,5$, або $|CC| \geq 0,3$).

Так, відповідно до результатів *першого кроку першого етапу* дослідження цитолізний синдром фіксували у 76 (84,44 %) хворих на ЦП; у 60 (78,95 %) хворих з ПМЩКТ (у 35 (46,06 %) хворих ДГ А і 25 (32,89 %) хворих ДГ Б) та у 16 (21,05 %) хворих без ПМЩКТ. Серед змін показників, характерних для цитолізного синдрому, збільшення вмісту АСТ фіксували у 73 (81,11 %) хворих на ЦП. Із них 59 (80,82 %) випадків – хворі з ПМЩКТ, з яких 34 (46,57 %) – з остеопенією і 25 (34,25 %) – з остеопорозом, та 14 (19,18 %) випадків – хворі без ПМЩКТ. Збільшення вмісту АЛТ фіксували у 40 (44,44 %) хворих на ЦП. У ДГ виявлено 31 (77,50 %) випадок (ДГ А – 16 (40,00 %), ДГ Б – 15 (37,50 %)), у ГП – 9 (22,50 %) випадків.

Мезенхімально-запальний синдром виявлено у 48 (53,33 %) хворих на ЦП (ДГ – 40 (83,33 %): ДГ А – 24 (50,00 %) і ДГ Б – 16 (33,33 %); ГП – 8 (16,67 %) випадків). Серед показників, що характеризують мезенхімально-запальний синдром, підвищення показника ТП констатували у 19 (21,11 %) випадках (ДГ – 18 (94,74 %): ДГ А – 12 (63,16 %) і ДГ Б – 6 (31,58 %); ГП – 1 (5,26 %)), підвищення показника гамма-глобулінів – у 69 (76,67 %) випадках (ДГ – 55 (79,71 %): ДГ А – 31 (44,93 %) і ДГ Б – 24 (34,78 %); ГП – 14 (20,29 %)).

Синдром гепатоцелюлярної недостатності виявлено у 84 (93,33 %) хворих на ЦП (ДГ – 67 (79,76 %): ДГ А – 41 (48,81 %) і ДГ Б – 26 (30,95 %); ГП – 17 (20,24 %)). Показники, що вказують на наявність синдрому, фіксували з такою частотою: зменшення значень фібриногену – у 1 (1,11 %) хворого на ЦП (ДГ – 1 (100,00 %): ДГ А – 1 (100,00 %) і ДГ Б – 0 (0,00 %); ГП – 0 (0,00 %)), зменшення значень ПТІ – у 81 (90,00 %) хворого (ДГ – 66 (81,48 %): ДГ А – 41 (50,62 %) і ДГ Б – 25 (30,86 %); ГП – 15 (18,52 %)), зменшення значень загального білка – у 28 (31,11 %) хворих (ДГ – 22 (78,57 %): ДГ А – 14 (50,00 %) і ДГ Б – 8 (28,57 %); ГП – 6 (21,43 %)), зменшення значень альбумінів – у 69 (76,67 %) хворих (ДГ – 58 (84,06 %): ДГ А – 37 (53,63 %) і ДГ Б – 21 (30,43 %); ГП – 11 (15,94 %)).

Холестази́чний синдром виявлено у 75 (83,33 %) хворих на ЦП (ДГ – 59 (78,67 %): ДГ А – 35 (46,67 %) і ДГ Б – 24 (32,00 %); ГП – 16 (21,33 %)). Серед показників, що характеризують холестази́чний синдром, збільшення ЛФ фіксували у 50 (55,56 %) хворих на ЦП (ДГ – 41 (82,00 %): ДГ А – 20 (40,00 %) і ДГ Б – 21 (42,00 %); ГП – 9 (18,00 %)). Збільшення значень ГГТП фіксували у 73 (81,11 %) хворих на ЦП (ДГ – 59

(80,82 %): ДГ А – 39 (53,42 %) і ДГ Б – 20 (27,40 %); ГП – 14 (19,18 %)), збільшення значень загального білірубину – у 68 (75,56 %) хворих на ЦП (ДГ – 54 (79,41 %): ДГ А – 32 (47,06 %) і ДГ Б – 22 (32,35 %); ГП – 14 (20,59 %)).

Синдром портосистемного шунтування виявлено у 10 (11,11 %) хворих на ЦП (ДГ – 7 (70,00 %): ДГ А – 5 (50,00 %) і ДГ Б – 2 (20,00 %); ГП – 3 (30,00 %)). Показники, що вказують на наявність синдрому портосистемного шунтування, фіксували з такою частотою: зниження показника натрію – у 6 (6,67 %) хворих (ДГ – 6 (100,00 %): ДГ А – 4 (66,67 %) і ДГ Б – 2 (33,33 %); ГП – 0 (0,00 %)), зниження показника калію – у 7 (7,78 %) хворих (ДГ – 7 (100,00 %): ДГ А – 2 (28,57 %) і ДГ Б – 5 (71,43 %); ГП – 0 (0,00 %)), збільшення креатиніну – у 5 (5,56 %) хворих на ЦП (ДГ – 2 (40,00 %): ДГ А – 2 (40,00 %) і ДГ Б – 0 (0,00 %); ГП – 3 (60,00 %)).

Синдром дисліпідемії констатовано у 34 (37,78 %) хворих на ЦП (ДГ – 29 (85,29 %): ДГ А – 21 (61,76 %) і ДГ Б – 8 (23,53 %); ГП – 5 (14,71 %)). Показники, що вказують на наявність синдрому дисліпідемії, фіксували з такою частотою: збільшення вмісту загального холестеролу – у 11 (12,22 %) хворих (ДГ – 10 (90,91 %): ДГ А – 8 (72,73 %) і ДГ Б – 2 (18,18 %); ГП – 1 (9,09 %)), збільшення вмісту В-ліпопротеїдів – у 13 (14,44 %) хворих (ДГ – 8 (61,54 %): ДГ А – 6 (46,16 %) і ДГ Б – 2 (15,38 %); ГП – 5 (38,46 %)), збільшення вмісту тригліцеридів – у 7 (7,78 %) хворих (ДГ – 7 (100,00 %): ДГ А – 3 (42,86 %) і ДГ Б – 4 (53,14 %); ГП – 0 (0,00 %)), зменшення ЛПВЩ – у 78 (86,67 %) хворих (ДГ – 69 (88,46 %): ДГ А – 43 (55,13 %) і ДГ Б – 26 (33,33 %); ГП – 9 (11,54 %)), збільшення вмісту ЛПНЩ – у 36 (40,00 %) хворих (ДГ – 31 (86,11 %): ДГ А – 20 (55,55 %) і ДГ Б – 11 (30,56 %); ГП – 5 (13,89 %)).

На *другому кроці першого етапу* виявлено, що серед лабораторних синдромів статистично достовірно вирізнявся за частотою випадків лише цитолізний у хворих на ЦП з остеопенією та остеопорозом ($p = 0,045$). Серед змін показників, характерних для цитолізного синдрому, в разі збільшення вмісту АСТ у крові статистично достовірну різницю виявлено між частотою випадків у хворих із остеопенією та остеопорозом ($p = 0,024$), а в разі збільшення АЛТ жодної статистично достовірної різниці між групами не зафіксовано.

Серед показників, що характеризують мезенхімаль-но-запальний синдром, статистично достовірно вирізнялося за частотою випадків збільшення гамма-глобулінів у ДГ А і ДГ Б ($p = 0,021$).

Серед показників синдрому гепатоцелюлярної недостатності не виявлено жодної статистично достовірної різниці між групами.

Серед показників, що характеризують холестази́йний синдром, статистично достовірно вирізнялася частота випадків збільшення значень ЛФ між хворими з остеопенією і без ПМЩКТ ($p = 0,049$) та хворими з остеопенією й остеопорозом ($p = 0,003$); не виявлено

жодної достовірної різниці у разі збільшення значень ГГТП та загального білірубину.

Серед показників синдрому портосистемного шунтування також не виявлено статистично достовірної різниці між групами.

Серед показників синдрому дисліпідемії статистично достовірно вирізняється частота випадків зменшення ЛПВЩ у хворих з ПМЩКТ і без ПМЩКТ, а також у хворих із остеопенією і без ПМЩКТ й остеопорозом і без ПМЩКТ ($p < 0,001$), а між частотою випадків інших лабораторних показників синдрому дисліпідемії статистично достовірної різниці не зафіксовано.

За результатами *третього кроку першого етапу* дослідження серед лабораторних синдромів, які б мали підтверджений стохастичний зв'язок із певним ПМЩКТ, виявлено лише цитолізний і холестази́йний синдроми. Стохастичний зв'язок між цитолізним синдромом і остеопорозом підтверджено коефіцієнтом асоціації Дж. Юла під час порівняння ДГ Б і ГП ($YCA = 0,52$) та хворих ДГ А і ДГ Б ($YCA = -0,77$). Між холестази́йним синдромом і остеопенією виявлено підтверджений обернений стохастичний зв'язок (ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,58$), що вказує на наявність певного взаємозв'язку холестази́йного синдрому з остеопорозом. Між іншими лабораторними синдромами і певним ПМЩКТ підтверджено стохастичного зв'язку не виявлено.

Серед змін показників цитолізного синдрому підтверджений стохастичний зв'язок спостерігався між АСТ й остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,75$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,80$) та його не виявлено між збільшенням АЛТ і певним ураженням кісток.

Серед показників, що характеризують мезенхімаль-но-запальний синдром, стохастичний зв'язок виявлено між збільшенням ГП і ПМЩКТ, у тому числі з остеопенією й остеопорозом (ДГ і ГП: $YCA = 0,70$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,71$; ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$) та між збільшенням гамма-глобулінів і остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,55$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,71$).

Серед показників синдрому гепатоцелюлярної недостатності підтверджений стохастичний зв'язок зафіксовано між зменшенням ПТІ й остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,51$).

Серед показників, що характеризують холестази́йний синдром, підтверджений стохастичний зв'язок виявлено між збільшенням значень ЛФ і остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,62$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,69$), а між збільшенням значень ГГТП або загального білірубину підтвердженого стохастичного зв'язку із певним ураженням кісток не спостерігали.

Серед показників синдрому портосистемного шунтування підтверджений стохастичний зв'язок виявлено між зменшенням калію і остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 1,00$; СС = 0,307; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,68$). Також зафіксовано обернений стохастичний зв'язок між креатиніном та кожним із уражень кісток (ДГ і ГП: $YCA = -0,75$; ДГ А і ГП: $YCA = -0,63$; ДГ Б і ГП: $YCA = 1,00$; СС = -0,33).

Серед показників синдрому дисліпідемії існує підтверджений прямий стохастичний зв'язок між збільшенням загального холестеролу в крові та остеопенією (ДГ А і ГП: $YCA = 0,56$) і обернений стохастичний зв'язок – між збільшенням В-ліпопротеїдів і ПМЩКТ, у тому числі й остеопорозом (ДГ і ГП: $YCA = -0,51$; ДГ Б і ГП: $YCA = -0,64$). Між зменшенням ЛПВЩ і ПМЩКТ, у тому числі остеопенією й остеопорозом, існує підтверджений прямий стохастичний зв'язок (ДГ і ГП: $YCA = 0,92$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,87$; ДГ Б і ГП: $YCA = 1,00$; $CC = 0,61$).

Отже, частота виявлення лабораторних синдромів у хворих на ЦП становить 11,11–93,33 %, з яких найрідше трапляється синдром портосистемного шунтування, а найчастіше – синдром гепатоцелюлярної недостатності. Серед змін лабораторних показників, що вказують на лабораторні синдроми, частота виявлення становить 1,11–90,00 %, із яких найрідше фіксували зменшення значень фібриногену, найчастіше – зменшення значень ПТІ.

Лабораторні синдроми значно частіше траплялися у хворих із ПМЩКТ, ніж у хворих без ПМЩКТ, але статистично достовірну різницю виявлено лише між частотою випадків цитолізного синдрому у хворих із остеопенією й остеопорозом. Зміни окремих показників лабораторних синдромів частіше спостеріга-

ються у хворих із ПМЩКТ, але статистично достовірно вирізняються такі: збільшення АСТ і гамма-глобулінів у хворих із остеопенією та остеопорозом, збільшення ЛФ у хворих із остеопорозом і без ПМЩКТ, а також у хворих із остеопенією й остеопорозом, зменшення ЛПВЩ у хворих із ПМЩКТ і без ПМЩКТ, у тому числі з остеопенією і без ПМЩКТ й остеопорозом і без ПМЩКТ.

Підтверджений прямий стохастичний зв'язок певного лабораторного синдрому та ураження кісток спостерігали тільки між цитолізним, холестази́м синдромом й остеопорозом. Серед окремих лабораторних показників, що мають підтверджений прямий стохастичний зв'язок із певним ураженням кісток, виявлено такі: підвищення показників ТП, зменшення ЛПВЩ, що мають зв'язок із ПМЩКТ; підвищення показників ТП, збільшення вмісту холестеролу в крові, зменшення ЛПВЩ, що мають зв'язок із остеопенією; збільшення вмісту АСТ у крові, підвищення показників ТП, підвищення показників гамма-глобулінів, зменшення значень ПТІ, збільшення значень ЛФ, зниження показників калію, зменшення ЛПВЩ, що мають зв'язок із остеопорозом.

На *другому етапі* дослідження виокремлено 12 констеляцій лабораторних синдромів (табл. 2), отриманих після виконання трьох послідовних кроків.

Таблиця 2

Частота випадків наявності констеляцій лабораторних синдромів у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини, у тому числі з остеопенією й остеопорозом, і без порушення мінеральної щільності кісткової тканини, що статистично достовірно відрізняються між групами або характеризуються наявністю підтвердженого стохастичного зв'язку між констеляцією і певним ураженням кісток

Констеляції лабораторних синдромів	Загальна кількість випадків наявності констеляцій лабораторних синдромів (n, %) N=90		Частота випадків наявності констеляцій лабораторних синдромів у досліджуваних групах (n, %)								Результат точного критерію Р. Фішера (p) та коефіцієнта асоціації Дж. Юла (YCA)							
			ДГ (з ПМЩКТ)						ГП (без ПМЩКТ) N=18		ДГ (з ПМЩКТ) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ А (остеопенія) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ Б (остеопороз) – ГП (без ПМЩКТ)		ДГ А (остеопенія) – ДГ Б (остеопороз)	
			всього N=72		ДГ А (остеопенія) N=46		ДГ Б (остеопороз) N=26											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	p	YCA	p ₁	YCA ₁	p ₂	YCA ₂	p ₃	YCA ₃
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності	72	80,00	57	79,17	32	44,45	25	34,72	15	20,83	1,000	-0,14	0,353	-0,37	0,289	0,67^	0,007*	-0,83^
Цитолізний + холестази́й	70	77,78	55	78,57	31	44,28	24	34,29	15	21,43	0,753	-0,21	0,236	-0,42	0,386	0,41	0,021*	-0,71^
Мезенхімально-запальний + дисліпідемії	23	25,56	21	91,30	14	60,87	7	30,43	2	8,70	0,142	0,53^	0,197	0,56^	0,270	0,49	0,794	0,09
Гепатоцелюлярної недостатності + холестази́й	72	80,00	57	79,17	33	45,84	24	33,33	15	20,83	1,000	-0,14	0,522	-0,33	0,386	0,41	0,067	-0,65^
Цитолізний + мезенхімально-запальний + дисліпідемії	20	22,22	19	95,00	13	65,00	6	30,00	1	5,00	0,064	0,72^	0,089	0,74^	0,211	0,67^	0,783	0,14
Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності + холестази́й	67	74,44	53	79,10	29	43,28	24	35,82	14	20,90	1,000	-0,11	0,377	-0,34	0,208	0,55^	0,011*	-0,75^

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Цитолізний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	28	31,11	25	89,29	18	64,29	7	25,00	3	10,71	0,166	0,45	0,138	0,53^	0,489	0,30	0,440	0,27
Мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	22	24,44	20	90,91	13	59,09	7	31,82	2	9,09	0,220	0,51^	0,198	0,52^	0,270	0,49	1,000	0,03
Мезенхімально-запальний + холестазаційний + дисліпідемії	21	23,33	19	90,48	13	61,91	6	28,57	2	9,52	0,223	0,48	0,198	0,52^	0,439	0,41	0,783	0,14
Цитолізний + мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + дисліпідемії	19	21,11	18	94,74	12	63,16	6	31,58	1	5,26	0,105	0,70^	0,089	0,71^	0,211	0,67^	1,000	0,08
Цитолізний + мезенхімально-запальний + холестазаційний + дисліпідемії	19	21,11	18	94,74	12	63,16	6	31,58	1	5,26	0,105	0,70^	0,089	0,71^	0,211	0,67^	1,000	0,08
Цитолізний + мезенхімально-запальний + гепатоцелюлярної недостатності + холестазаційний + дисліпідемії	18	20,00	17	94,44	11	61,11	6	33,33	1	5,56	0,108	0,68^	0,154	0,68^	0,211	0,67^	1,000	0,02

Примітки: N – загальна кількість обстежених хворих; n – частота випадків виявлення констеляцій лабораторних синдромів; % – відносна частота випадків виявлення констеляцій лабораторних синдромів від загальної кількості обстежених і їх відсоткова частка в розподілі між групами; p – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ і ГП); p_1 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ А і ГП); p_2 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ Б і ГП); p_3 – значення точного критерію Р. Фішера (ДГ А і ДГ Б); * – статистично достовірна різниця між частотою випадків у групах ($p < 0,05$); YCA – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між констеляцією лабораторних синдромів і ПМЩКТ; YCA₁ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між констеляцією лабораторних синдромів і остеопенією; YCA₂ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між констеляцією лабораторних синдромів і остеопорозом; YCA₃ – значення коефіцієнта асоціації Дж. Юла для підтвердження стохастичного зв'язку між констеляцією лабораторних синдромів і остеопенією або остеопорозом у разі його від'ємного значення; ^ – статистично підтверджений зв'язок між констеляцією лабораторних синдромів і певним ураженням кісток ($|YCA| \geq 0,5$).

Відповідно до результатів *першого кроку* констеляція цитолізного синдрому і синдрому гепатоцелюлярної недостатності наявна у 72 (80,00 %) хворих на ЦП. У 57 (79,17 %) випадках вона була характерна для хворих ДГ, із яких – 32 (44,45 %) хворих ДГ А і 25 (34,72 %) хворих ДГ Б.

Констеляцію цитолізного і холестазаційного синдромів виявлено у 70 (77,88 %) хворих на ЦП (ДГ – у 50 (78,57 %) (ДГ А – у 31 (44,28 %); ДГ Б – у 24 (34,29 %)); ГП – у 15 (21,43 %)).

Констеляція мезенхімально-запального синдрому і дисліпідемії була виявлена у 23 (25,56 %) хворих на ЦП. Із них 21 (91,30 %) хворий мав ПМЩКТ (14 (60,87 %) – остеопенію, 7 (30,43 %) – остеопороз) і 2 (8,70 %) – не мали ПМЩКТ.

Поєднання гепатоцелюлярної недостатності й холестазаційного синдрому зафіксовано у 72 (80,00 %) випадках (ДГ – 57 (79,17 %): ДГ А – 33 (45,84 %) і ДГ Б – 24 (33,33 %); ГП – 15 (20,83 %)).

Одночасно наявність цитолізного, мезенхімально-запального синдромів і дисліпідемії фіксували у

20 (22,22 %) випадках (ДГ – 19 (95,00 %): ДГ А – 13 (65,00 %) і ДГ Б – 6 (30,00 %); ГП – 1 (5,00 %)).

Поєднання цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності й холестазаційного синдромів виявлено у 67 (74,44 %) випадках (ДГ – 53 (79,10 %): ДГ А – 29 (43,28 %) і ДГ Б – 24 (35,82 %); ГП – 14 (20,90 %)).

Поєднання цитолізного синдрому, гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії виявлено у 28 (31,11 %) випадках (ДГ – 25 (89,29 %): ДГ А – 18 (64,29 %) і ДГ Б – 7 (25,00 %); ГП – 3 (10,71 %)).

Одночасно наявність мезенхімально-запального синдрому, гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії спостерігали у 22 (24,44 %) хворих на ЦП (ДГ – 20 (90,91 %): ДГ А – 13 (59,09 %) і ДГ Б – 7 (31,82 %); ГП – 2 (9,09 %)).

Поєднання мезенхімально-запального, холестазаційного синдромів та синдрому дисліпідемії траплялося у 21 (23,33 %) випадку (ДГ – 19 (90,48 %): ДГ А – 13 (61,91 %) і ДГ Б – 6 (28,57 %); ГП – 2 (9,52 %)).

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального синдромів, гепатоцелюлярної недостатності й

дисліпідемії виявлена у 19 (21,11 %) хворих на ЦП (ДГ – 18 (94,74 %): ДГ А – 12 (63,16 %) і ДГ Б – 6 (31,58 %); ГП – 1 (5,26 %)).

Такі ж результати отримані в разі поєднання цитолізного, мезенхімально-запального, холестазного синдромів та синдрому дисліпідемії.

Поєднання цитолізного, мезенхімально-запального, гепатоцелюлярної недостатності, холестазного синдромів та синдрому дисліпідемії виявлено у 18 (20,00 %) хворих на ЦП (ДГ – 17 (94,44 %): ДГ А – 11 (61,1 %) і ДГ Б – 6 (33,33 %); ГП – 1 (5,56 %)).

За результатами *другого кроку* під час порівняння частоти випадків констеляцій лабораторних синдромів у ДГ і ГП, ДГ А і ГП, ДГ Б і ГП статистично достовірної різниці не спостерігалася ($p > 0,05$), проте була виявлена між частотою випадків у ДГ А і ДГ Б констеляції цитолізного синдрому та синдрому гепатоцелюлярної недостатності ($p = 0,007$); констеляції цитолізного і холестазного синдромів ($p = 0,021$); констеляції цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності й холестазного синдромів ($p = 0,011$).

Виконавши *третій крок*, ми з'ясували, що констеляція цитолізного синдрому та гепатоцелюлярної недостатності мала підтверджений стохастичний зв'язок із остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,83$).

Констеляція цитолізного та холестазного синдромів мала обернений стохастичний зв'язок із остеопенією під час порівняння з остеопорозом ($YCA = -0,71$), що свідчить про те, що ця констеляція найімовірніше характерна для остеопорозу.

Констеляція мезенхімально-запального синдрому та дисліпідемії мала підтверджений прямий стохастичний зв'язок констеляції з ПМЩКТ ($YCA = 0,53$) і остеопенією включно ($YCA = 0,56$).

Констеляція синдрому гепатоцелюлярної недостатності й холестазного синдрому під час порівняння остеопенії та остеопорозу мала обернений стохастичний зв'язок із остеопенією ($YCA = -0,65$), і це свідчить, що найімовірніше констеляція характерна для остеопорозу.

Констеляція цитолізного, мезенхімально-запального синдромів і синдрому дисліпідемії мала підтверджений прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ, у тому числі з остеопенією та остеопорозом (ДГ і ГП: $YCA = 0,72$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,74$; ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$).

Констеляція цитолізного, гепатоцелюлярної недостатності й холестазного синдромів мала підтверджений стохастичний зв'язок із остеопорозом (ДГ Б і ГП: $YCA = 0,55$; ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,75$).

Констеляція цитолізного синдрому, гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії мала підтверджений прямий стохастичний зв'язок із остеопенією (ДГ А і ГП: $YCA = 0,53$).

Констеляція мезенхімально-запального синдрому, гепатоцелюлярної недостатності й дисліпідемії мала

підтверджений прямий стохастичний зв'язок із ПМЩКТ й остеопенією включно (ДГ і ГП: $YCA = 0,51$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,52$).

Констеляція мезенхімально-запального, холестазного синдромів і синдрому дисліпідемії мала підтверджений прямий стохастичний зв'язок із остеопенією (ДГ А і ГП: $YCA = 0,52$).

Між констеляцією цитолізного, мезенхімально-запального, гепатоцелюлярної недостатності й синдрому дисліпідемії і ПМЩКТ, у тому числі остеопенією та остеопорозом, виявлено прямий стохастичний зв'язок (ДГ і ГП: $YCA = 0,70$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,71$; ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$).

Такі ж результати характерні для констеляції цитолізного, мезенхімально-запального, холестазного синдромів і синдрому дисліпідемії.

Між констеляцією цитолізного, мезенхімально-запального, гепатоцелюлярної недостатності, холестазного синдромів та синдрому дисліпідемії та ПМЩКТ, у тому числі остеопенією й остеопорозом, також виявлено прямий стохастичний зв'язок (ДГ і ГП: $YCA = 0,68$; ДГ А і ГП: $YCA = 0,68$; ДГ Б і ГП: $YCA = 0,67$).

Отже, виявлено 12 констеляцій лабораторних синдромів, що траплялися з частотою 20,00–80,00 % у хворих на ЦП, із яких найрідше – констеляція усіх п'яти лабораторних синдромів, що не включала синдром портосистемного шунтування, а найчастіше – констеляція синдрому гепатоцелюлярної недостатності з цитолізним або холестазним синдромом.

Хоча констеляції лабораторних синдромів були частіше у хворих із ПМЩКТ, ніж у хворих без ПМЩКТ, статистично достовірної різниці між частотою випадків виявлено лише у хворих із остеопенією й остеопорозом у разі поєднання цитолізного синдрому зі синдромом гепатоцелюлярної недостатності або холестазним синдромом чи констеляції усіх трьох синдромів.

У разі констеляції цитолізного, мезенхімально-запального синдромів та дисліпідемії, що може поєднуватися зі синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестазним синдромом, існує підтверджений стохастичний зв'язок із усіма проявами ПМЩКТ.

Підтверджений стохастичний зв'язок із остеопенією мають констеляції синдрому дисліпідемії з мезенхімально-запальним і/або цитолізним, і/або гепатоцелюлярної недостатності, і/або холестазним синдромами.

Підтверджений стохастичний зв'язок із остеопорозом мають констеляції цитолізного синдрому з синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестазним синдромом і/або мезенхімально-запальним синдромом.

Результати *третього етапу* дослідження відображені на рис. 1 і 2.

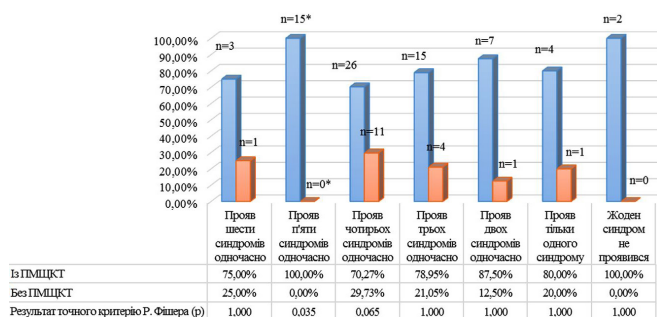


Рис. 1. Частота одночасного прояву різних синдромів у хворих на цирроз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та без порушення мінеральної щільності кісткової тканини.

Примітка. * – статистично достовірна різниця між частотою випадків ($p < 0,05$).

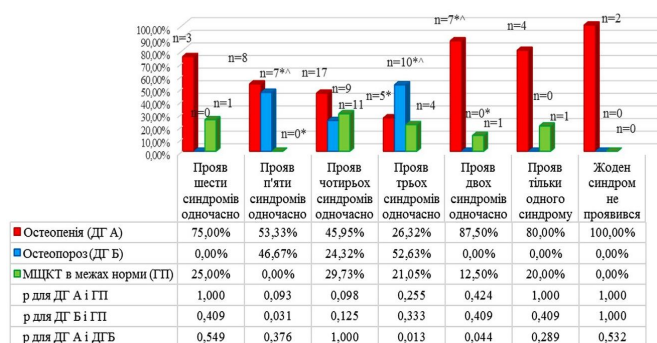


Рис. 2. Частота одночасного прояву різних синдромів у хворих на цирроз печінки з остеопенією, остеопорозом і мінеральною щільністю кісткової тканини в межах норми.

Примітки: * – статистично достовірна різниця між частотою випадків у досліджуваних групах ($p < 0,05$); ^ – наявність статистично підтвердженого стохастичного зв'язку між одночасною наявністю певної кількості синдромів у хворого на цирроз печінки та остеопенією чи остеопорозом ($|YCA| \geq 0,5$, або $|CC| \geq 0,3$).

Результати досліджень *першого кроку третього етапу* показали, що всі шість досліджуваних лабораторних синдромів були у 4 хворих на ЦП (4,44 %), серед яких 3 (75,00 %) – у ДГ, а саме – ДГ А, та 1 (25,00 %) – у ГП і жодного випадку (0,00 %) – серед хворих ДГ Б.

Одночасно п'ять лабораторних синдромів із шести досліджуваних фіксували у 15 (16,67 %) хворих на ЦП, всі (100,00 %) – у ДГ, у тому числі у 8 (53,33 %) хворих ДГ А та 7 (46,67 %) – ДГ Б, та не виявлено у жодного (0,00 %) хворого ГП.

Одночасно чотири лабораторні синдроми з шести виявлено у 37 (41,11 %) хворих на ЦП (ДГ – 26 (70,27 %): ДГ А – 17 (45,95 %) і ДГ Б – 9 (24,32 %); ГП – 11 (29,73 %)).

Одночасно три лабораторні синдроми з шести зафіксовано у 19 (21,11 %) хворих на ЦП, серед яких 15 (78,95 %) у ДГ (5 (26,32 %) у ДГ А і 10 (52,63 %) у ДГ Б) та 4 (21,05 %) у ГП.

Одночасно два лабораторні синдроми з шести траплялися у восьми (8,89 %) хворих на ЦП. Із них у

семи (87,50 %) було ПМЩКТ, а саме остеопенія, та в одного (12,50 %) МЩКТ була в межах норми. Хворі з остеопорозом не мали одночасно двох лабораторних синдромів із шести (0,00 %).

Один лабораторний синдром із шести спостерігався у 5 (5,56 %) хворих на ЦП (ДГ – 4 (80,00 %): ДГ А – 4 (80,00 %) і ДГ Б – 0 (0,00 %); ГП – 1 (20,00 %)).

Жоден із шести синдромів не фіксували у 2 (2,22 %) хворих на ЦП (ДГ – 2 (100,00 %): ДГ А – 2 (100,00 %) і ДГ Б – 0 (0,00 %); ГП – 0 (0,00 %)).

Відповідно до результатів *другого кроку третього етапу* статистично достовірну різницю виявлено між частотою випадків одночасного прояву п'яти лабораторних синдромів із шести досліджуваних у пацієнтів ДГ і ГП ($p = 0,035$), а також ДГ Б і ГП ($p = 0,031$). У разі одночасного прояву трьох лабораторних синдромів із шести статистично достовірну різницю фіксували між ДГ А і ДГ Б ($p = 0,013$).

Одночасний прояв двох лабораторних синдромів із шести також статистично достовірно вирізнявся за частотою випадків у хворих ДГ А і ДГ Б ($p = 0,044$).

У інших випадках одночасного прояву певної кількості різних лабораторних синдромів статистично достовірної різниці між групами не зафіксовано ($p > 0,05$).

За результатами виконання *останнього кроку* між одночасним проявом у хворого усіх шести лабораторних синдромів і певним ПМЩКТ статистично підтвердженого взаємозв'язку не зафіксовано.

Між одночасним проявом п'яти лабораторних синдромів із шести й остеопорозом існує підтверджений прямий стохастичний зв'язок (ДГ Б і ГП: $YCA = 1,00$; $CC = 0,362$).

У разі одночасного прояву у хворого чотирьох лабораторних синдромів із шести підтвердженого зв'язку ознаки з певним ураженням кісток не зафіксовано.

Якщо у хворого були три лабораторні синдроми з шести, то між ознакою й остеопенією під час порівняння з остеопорозом виявлено обернений стохастичний зв'язок (ДГ А і ДГ Б: $YCA = -0,67$).

Одночасний прояв двох лабораторних синдромів із шести характеризувався наявністю підтвердженого прямого стохастичного зв'язку з остеопенією (ДГ А і ГП: $YCA = 0,51$).

Якщо у хворого був лише один лабораторний синдром із шести або якщо жоден із шести синдромів не проявився, то наявності підтвердженого стохастичного зв'язку між ознаками і певним ПМЩКТ не фіксували.

Отже, одночасний прояв певної кількості лабораторних синдромів із шести досліджуваних фіксували з частотою 2,22–41,11 %, із яких найрідше – відсутність будь-якого синдрому у хворого, а найчастіше – одночасний прояв у хворого чотирьох синдромів із шести. Одночасний прояв певної кількості лабораторних синдромів із шести досліджуваних у всіх випадках частіше фіксували у хворих із ПМЩКТ, ніж у хворих без ПМЩКТ, але статистично

достовірною різницею наявна лише між частотою випадків одночасного прояву п'яти лабораторних синдромів із шести у хворих на ЦП з ПМЩКТ й у хворих на ЦП без ПМЩКТ та у хворих із остеопорозом і без ПМЩКТ, а також між частотою випадків одночасного прояву трьох лабораторних синдромів із шести і двох лабораторних синдромів із шести у хворих із остеопенією та остеопорозом.

Існує підтверджений стохастичний зв'язок між остеопенією та одночасним проявом двох лабораторних синдромів із шести та між остеопорозом і одночасним проявом трьох і п'яти досліджуваних лабораторних синдромів із шести.

Висновки. У хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини, включно з остеопенією й остеопорозом, виявлено певні особливості змін показників лабораторних синдромів та їх констеляцій, які достовірно відрізняються за частотою випадків у групах і/або мають прямий стохастичний зв'язок із певним ураженням кісток, а саме: з усіма проявами порушення мінеральної щільності кісткової тканини – збільшення показників тимолової проби, зменшення ліпопротеїдів високої щільності та констеляція цитолізного, мезенхімально-запаль-

ного й синдрому дисліпідемії, що може доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестаазним синдромом, а також одночасний прояв п'яти різних лабораторних синдромів; із остеопенією – підвищення показників тимолової проби, збільшення вмісту холестеролу в крові, зменшення ліпопротеїдів високої щільності і констеляції, що містять синдром дисліпідемії та доповнюються мезенхімально-запальним і/або цитолічним, і/або гепатоцелюлярної недостатності, і/або холестаазним синдромами, а також одночасний прояв лише двох лабораторних синдромів у хворого на цироз печінки; з остеопорозом – збільшення вмісту аспартатамінотрансферази в крові, тимолової проби, гамма-глобулінів, лужної фосфатази, зменшення значень протромбінового індексу, показників калію, ліпопротеїдів високої щільності, наявність цитолічного, холестаазного синдромів, констеляцій цитолічного синдрому з синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестаазним синдромом, які доповнюються мезенхімально-запальним синдромом і синдромом дисліпідемії, а також одночасний прояв у хворого трьох або п'яти різних лабораторних синдромів.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Фармага МЛ. Лікування цирозу печінки: сучасні засади з урахуванням наявності синтропічних ко- і поліморбідних уражень інших органів та систем. Львівський клінічний вісник. 2013;2(2):37–45 (Abrahamovych MO, Farmaha ML. Treatment of the liver cirrhosis: modern principles, considering syntropic co- and multimorbid lesions of other organs and systems of organs. Lviv Clinical Bulletin. 2013;2(2):37-45). (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2013.02.037>
2. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Циганик ЛВ, Синенький ОВ, Гута СІ. Порівняльна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за результатами ультразвукової денситометрії, рентгеноденситометрії та двоенергетичної рентгеновської абсорбціометрії у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2017;1(17):32–37 (Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Synenkyi OV, Guta SI. Comparative evaluation of bone mineral density based upon the results of ultrasound osteodensitometry, X-ray Osteodensitometry, and dual-energy X-ray Absorptiometry tests in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Lviv Clinical Bulletin. 2017;1(17):32-37). (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2017.01.032>
3. Гребенникова ТА, Трошина ВВ, Белая ЖЕ. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. Consilium Medicum. 2019;21(4):97–102 (Grebennikova TA, Troshina VV, Belaia ZE. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. Consilium Medicum. 2019;21(4):97-102). (Russian) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190323>
4. Закиров ФХ, Красильников АА, Лубышев ЕА, Чубанова ГР. Перспективы использования биомаркеров остеопороза в диагностике и лечении. Хирургическая практика. 2019;1(1):45–47 (Zakirov FH, Krasilnikov AA, Lubyshev EA, Chubanova GR. Perspectives of usage osteoporosis biomarkers in diagnostics and treatment. Surg Pract. 2019;1(1):45-47). (Russian) <https://doi.org/10.17238/issn2223-2427.2019.1.45-47>
5. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у діагностиці системного остеопорозу. Мистецтво лікування. 2013;2-3(98-99):12–14 (Povoroznyuk VV, Balacka NI. The role of markers of bone remodeling in diagnosing systemic osteoporosis. Art of Treatment. 2013;2-3(98-99):12-14). (Ukrainian)
6. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Дзерович НІ, Балацька НІ, Бистрицька МА, Поворознюк ВасВ та ін. Інформаційний лист. Про нововведення в системі охорони здоров'я. Алгоритм діагностики остеопорозу та його ускладнень на вторинному (спеціалізованому) рівні медичної допомоги. Біль. Суглоби. Хребет. 2018;8(1):54–55 (Povoroznyuk VV, Grygoryeva NV, Dzerovych NI, Balatska NI, Bystrytska MA, Povoroznyuk VV et al. Information letter. On innovations in the health care system. Algorithm for the diagnosis of osteoporosis and its complications at the secondary (specialized) level of medical care. Pain Joints Spine. 2018;8(1):54-55). (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-1507.8.1.2018.130700>
7. Поворознюк ВВ, Григор'єва НВ, Поворознюк ВасВ. Ультразвукова денситометрія в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини. Біль. Суглоби. Хребет. 2013;0(4.12):5–12 (Povoroznyuk VV, Grygoryeva NV, Povoroznyuk VV. Ultrasound Densitometry in the Assessment of Structural and Functional Bone. Pain Joints Spine. 2013;0(4.12):5-12). (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-1507.4.12.2013.82415>
8. Чекотовський ЕВ, Потапова МЮ. Джордж Одні Юл: життя та внесок у розвиток статистичної науки. Статистика України. 2011;3(54):78–82 (Chekotovsky EV, Potapova MYu. George Odni Yule: life and contribution to the development of statistical science. Statistics of Ukraine. 2011;3(54):78-82). (Ukrainian)

9. Чудинова НВ, Погодина ТА. Иммунологические и биохимические показатели у пациентов с вирусным гепатитом В по результатам лабораторного скрининга в районе имени Лазо Хабаровского края. Здравоохранение Дальнего Востока. 2019;(1):48–52 (Chudinova NV, Pogodina TA. Immunological and biochemical data in patients with viral hepatitis B according to the results of laboratory screening in the Lazo District of Khabarovsk Krai. Public Heal Far East Peerreviewed Sci Pract J. 2019;(1):48-52). (Russian) <https://doi.org/10.33454/1728-1261-2019-1-48-52>
10. Яровий АТ, Страхов ЄМ. Багатовимірний статистичний аналіз: навч.-метод. посіб. Одеса: Астропринт; 2015. 132 p. (Yarovy AT, Strakhov EM. Multidimensional statistical analysis: a basic guide. Odessa: Astroprint; 2015. 132 p.). (Ukrainian)
11. Клінічна настанова «Цирроз печінки та його ускладнення» [Internet]. 2017 (Clinical guidelines "Cirrhosis of the liver and its complications". 2017). https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_tsp.pdf
12. Наказ № 271 від 13.06.2005 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [Internet]. (Nakaz N 271 vid 13.06.2005 Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsialnistiu "Hastroenterolohiia"). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0271282-05#Text>
13. Печінкова енцефалопатія з позиції доказової медицини. Навчально-науковий інститут післядипломної освіти [Internet]. (Hepatic encephalopathy from the standpoint of evidence-based medicine. Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education). <http://fpo.bsmu.edu.ua/news-med/pechinkova-encefalopatiya-z-pozyciyi-dokazovoyi-medycyny>
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цирроз печінки та його ускладнення» [Internet]. 2016. (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) tertiary (highly specialized) medical care "Cirrhosis of the liver and its complications". 2016.) https://ukrgastro.com.ua/wp-content/uploads/2017/10/2016_11_19_УКПМД_ЦП-новая-версия_.pdf
15. Alpaslan M, Ozkacmaz S, Bora A. The comparison of computed tomography densitometry and DEXA for diagnosis of osteoporosis. Ann Clin Anal Med. 2020;11(3):201-206. <https://doi.org/10.4328/ACAM.20041>
16. Bukhari T, Jafri L, Majid H, Khan ANH, Siddiqui I. Determining bone turnover status in patients with chronic liver disease. Cureus. 2021;13(4):e14479. <https://doi.org/10.7759/cureus.14479>
17. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. Clin Liver Dis. 2021;17(5):365-370. <https://doi.org/10.1002/cld.1061>
18. Cheng R, Tan N, Kang Q, Luo H, Chen H, Pan J et al. High-density lipoprotein cholesterol is a predictor of survival in cirrhotic patients with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective study. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01522-6>
19. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S et al. The interplay between bone and glucose metabolism. Vol. 11, Frontiers in Endocrinology. Frontiers; 2020. 122 p. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>
20. Do HJ, Shin J-S, Lee J, Lee YJ, Kim M, Nam D et al. Association between liver enzymes and bone mineral density in Koreans: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):410. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2322-1>
21. Gokcan H, Akdogan M, Demir SO, Kacar S, Cam P, Kaplan M et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients. Hepatol Forum. 2020;2:48-52. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0007>
22. Gunañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. Liver Int. 2018;38(5):776-785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
23. Gunañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2005;42(4):573-577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.035>
24. Hammond I, Lyons DJ. Bone Mineral Densitometry Reporting and the CAR Technical Standards: Tips for the Radiologist. Can Assoc Radiol J. 2020;71(2):134-135. <https://doi.org/10.1177/0846537119899270>
25. Iftikhar A, Ahmed ST, Asim T. Review of Bone Turn over Biomarkers for Early Diagnose of Osteoporosis. J Adv Med Med Res. 2018;26(8):1-8. <https://doi.org/10.9734/JAMMR/2018/41718>
26. Jeong H, Kim D. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(17):4270. <https://doi.org/10.3390/ijms20174270>
27. Khadim M, Mubashir W, Irshad A, Hospital S, Khan RY. Prevalence of Osteoporosis in Liver Cirrhosis. Asian J Multidiscip Stud. 2019;7(9):2348-7186.
28. Kumamoto M, Toyonaga A, Inoue H, Miyakoda K, Morita Y, Emori K et al. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric fundal varices: hepatic deterioration links to portosystemic shunt syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(6):1129-1135. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06262.x>
29. McDonald JH. Fisher's Exact Test [Internet]. 2021. <https://stats.libretexts.org/@go/page/1724>
30. Park SY, Ahn SH, Yoo J IL, Chung YJ, Jeon YK, Yoon BH et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. J Bone Metab. 2019;26(4):213-224. <https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.4.213>
31. Philips CA, Rajesh S, Augustine P, Padsalgi G, Ahamed R. Portosystemic shunts and refractory hepatic encephalopathy: patient selection and current options. Hepatic Med Evid Res. 2019;11:23-34. <https://doi.org/10.2147/HMER.S169024>
32. Saeki C, Takano K, Oikawa T, Aoki Y, Kanai T, Takakura K et al. Comparative assessment of sarcopenia using the JSH, AWGS, and EWGSOP2 criteria and the relationship between sarcopenia, osteoporosis, and osteosarcopenia in patients with liver cirrhosis. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2983-4>
33. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifirooz M et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245-266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)
34. Seredyuk NM, Seredyuk VN, Denina RV, Zvonar PP, Bielinskyi MV, Andriitsiv ZS. Management of Patients with Dyslipidemia in the Practice of Family Medicine. Art Med. 2021;69-80. <https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.69>
35. Tariq S, Tariq S, Lone KP, Khaliq S. Alkaline phosphatase is a predictor of Bone Mineral Density in postmenopausal females. Pakistan J Med Sci. 2019;35(3):749. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.3.188>
36. Vidal-González J, Quiroga S, Simón-Talero M, Genescà J. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: new approaches to an old problem. Therap Adv Gastroenterol. 2020;13:1756284820961287. <https://doi.org/10.1177/1756284820961287>

37. Wu CH, Chang YF, Chen CH, Lewiecki EM, Wüster C, Reid I et al. Consensus statement on the use of bone turnover markers for short-term monitoring of osteoporosis treatment in the Asia-Pacific region. J Clin Densitom. 2021;24(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.03.004>
38. Xu Y, Wu Q. Trends in osteoporosis and mean bone density among type 2 diabetes patients in the US from 2005 to 2014. Sci Reports 2021 11. 2021;11(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83263-4>
39. Yule GU. On the methods of measuring association between two attributes. J R Stat Soc. 1912;75(6):579. <https://doi.org/10.2307/2340126>
40. Zaiontz C. Real statistics resource pack for excel [Internet]. 2020. <http://www.real-statistics.com/free-download/real-statistics-resource-pack/>
41. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, Liu W Le, Chen CQ, Zhong HB et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. Medicine (Baltimore). 2018;97(20):e10645. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010645>
42. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep. 1994;843:5-6. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>

Стаття надійшла до редакції журналу 21.10.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Особливості зміни показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини

**Н. В. Дробінська, О. О. Абрагамович, З. О. Білоус,
М. Р. Ферко, Р. Б. Іваночко, М. О. Завадка**

Вступ. Дослідження змін певних лабораторних показників крові та верифікування з їх допомогою лабораторних синдромів, а також виявлення констеляцій лабораторних синдромів у хворих на цироз печінки (ЦП) потребують з'ясування їх особливостей, які б дозволили лікарям-клініцистам будь-якої ланки надання медичної допомоги хворим на ЦП запідозрити або ж верифікувати порушення мінеральної щільності кісткової тканини (ПМЩКТ).

Мета. Дослідити особливості змін показників деяких лабораторних синдромів і їх констеляцій у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали й методи. 90 хворих на ЦП (27 жінок (30,0 %) і 63 чоловіки (70,0 %) віком від 18 до 66 років) стратифіковані на декілька груп: дослідну (ДГ) (хворі на ЦП з ПМЩКТ (72 хворих (80,0 %))), з яких сформовано дві підгрупи – ДГ А (хворі на ЦП з остеопенією (46 хворих (63,9 %))), і ДГ Б (хворі на ЦП з остеопорозом (26 хворих (36,1 %))) та групу порівняння (ГП) (хворі на ЦП без ПМЩКТ (18 хворих (20,0 %))). Серед лабораторних синдромів та змін показників, що їх характеризують, досліджували цитолізний (збільшення вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ) і/або аспартатамінотрансферази (АСТ)) у плазмі крові, мезенхімально-запальний (підвищення показників тимолової проби (ТП) і/або гамма-глобулінів), гепатоцелюлярної недостатності (зменшення значень фібриногену, протромбінового індексу (ПТИ), загального білка чи альбумінів), холестази (збільшення значень лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази, загального білірубіну), портосистемного шунтування (зменшення показників натрію і/або калію, і/або збільшення креатиніну) та дисліпідемії (збільшення вмісту холестеролу, В-ліпопротеїдів, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)) в сироватці крові. Дослідження виконували за три етапи, на першому з яких вивчали особливості лабораторних синдромів і показників, що їх характеризують, на другому – констеляцій лабораторних синдромів, на третьому – одночасного прояву певної кількості різних лабораторних синдромів у хворих на ЦП з ПМЩКТ та остеопенією й остеопорозом включно. Кожний етап передбачав три кроки: перший – дослідження частоти лабораторних синдромів і їх лабораторних показників у хворих на ЦП та визначення їх частки в кожній із досліджуваних груп, другий – виявлення достовірних різниць між частотою випадків, третій – виявлення прямого стохастичного взаємозв'язку між досліджуваною ознакою й ПМЩКТ, у тому числі остеопенією й остеопорозом.

Результати. Після виконання усіх трьох етапів та кожного з передбачених кроків констатовано, що лабораторні синдроми та їх констеляції частіше трапляються серед хворих із ураженням кісток, проте статистично досто-

вірні відмінності в частоті випадків наявності між ДГ і ГП у разі зменшення ЛПВЩ та одночасного прояву п'яти різних лабораторних синдромів; між ДГ А і ГП – у разі зменшення ЛПВЩ й одночасного прояву двох і трьох різних лабораторних синдромів; між ДГ Б і ГП – у разі збільшення ЛФ, зменшення ЛПВЩ й одночасного прояву п'яти різних лабораторних синдромів; між ДГ А і ДГ Б за наявності цитолізного синдрому, збільшення АСТ, гамма-глобулінів, ЛФ, констеляції цитолізного синдрому з синдромом гепатоцелюлярної недостатності або холестаазним синдромом та констеляції цих трьох синдромів. Підтверджений прямий стохастичний зв'язок із усіма проявами ПМЩКТ мають підвищення показників ТП, зменшення ЛПВЩ та констеляції цитолізного, мезенхімально-запального синдромів і синдрому дисліпідемії, що можуть доповнюватися синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестаазним синдромом; із остеопенією – підвищення ТП, збільшення вмісту холестеролу, зменшення ЛПВЩ у крові та констеляції, що містять синдром дисліпідемії і доповнюються мезенхімально-запальним і/або цитолічним, і/або гепатоцелюлярної недостатності, і/або холестаазним синдромами, а також одночасний прояв лише двох лабораторних синдромів у хворого на ЦП; з остеопорозом – збільшення у крові вмісту АСТ, ТП, гамма-глобулінів, ЛФ, зменшення значень ППІ, показників калію, ЛПВЩ, наявність цитолізного, холестаазного синдромів, констеляцій цитолічного синдрому з синдромом гепатоцелюлярної недостатності і/або холестаазним синдромом, які доповнюються мезенхімально-запальним і синдромом дисліпідемії, а також одночасний прояв у хворого лише трьох або п'яти різних лабораторних синдромів.

Висновки. Лабораторні синдроми, показники, що їх характеризують, і констеляції лабораторних синдромів мають певні особливості у хворих на цироз печінки з порушенням мінеральної щільності кісткової тканини, адже частіше трапляються у хворих із ураженням кісток і мають підтверджений стохастичний зв'язок із порушенням мінеральної щільності кісткової тканини та остеопенією й остеопорозом окремо.

Ключові слова: цироз, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, лабораторні синдроми.

Features of Changes in Blood Parameters of Some Laboratory Syndromes and their Constellations in Patients with Liver Cirrhosis with Disorders of Bone Mineral Density

N. Drobinska, O. Abrahamovych, Z. Bilous, M. Ferko, R. Ivanochko, M. Zavadka

Introduction. Investigation of changes in specific laboratory blood parameters, as well as verification with their help of laboratory syndromes, and detection of constellations of laboratory syndromes in patients with liver cirrhosis (LC) require more precise explanation. This would enable clinicians of all levels of health care to either clarify the features or verify the disorders of bone mineral density (DBMD).

The aim of the study. To investigate the features of changes in blood parameters of some laboratory syndromes and their constellations in patients with liver cirrhosis with disorders of bone mineral density.

Materials and methods. 90 patients (27 women (30.0 %) and 63 men (70.0 %) aged 18 to 66 years) with LC were stratified into several groups: experimental (EG) (patients with LC with DBMD) (72 patients (80.0 %)), from which two subgroups were formed - EG A (patients with LC with osteopenia) (46 patients (63.9 %)), and EG B (patients with LC with osteoporosis) (26 patients (36.1 %))) and the comparison group (CG) (patients with LC without DBMD) (18 patients (20.0 %)). Among the laboratory syndromes and their blood parameters were studied such as: cytolysis (increased in plasma alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST)), mesenchymal-inflammatory syndrome (increased thymol test (TT) and/or gamma-globulins), hepatocellular insufficiency (decreased fibrinogen, prothrombin index (PTI), total protein, or albumin), cholestasis (increased alkaline phosphatase (AP), gamma-glutamyltranspeptidase, total bilirubin), porto-systemic shunting (decreased sodium and/or potassium, and/or increased creatinine) and dyslipidemia (increased serum cholesterol, B-lipoproteins, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), decreased high-density lipoprotein (HDL)). The study was performed in three stages: (1) studying the features of laboratory syndromes and blood parameters that characterize them; (2) constellations of laboratory syndromes; (3) simultaneous manifestation of a number of different laboratory syndromes in patients with LC with DBMD, osteopenia and osteoporosis. Each stage involved three steps: the first was to study the frequency of laboratory syndromes and their laboratory blood parameters in patients with LC and determine their share in each of the groups under investigation; second included the identification of significant differences in the frequency of cases; third was directed towards the identification of a direct stochastic relationship between the studied trait and DBMD, including osteopenia and osteoporosis.

Results. After performing all three stages and each of the planned steps, it was found that laboratory syndromes and their constellations are more common in patients with bone lesions. However, there are statistically significant differences in the frequency of cases between EG and CG in the case of a decrease in HDL and the simultaneous

manifestation of five different laboratory syndromes; between EG A and CG - decrease in HDL and simultaneous manifestation of two and three different laboratory syndromes; between EG B and CG - increase in AP, decrease in HDL and simultaneous manifestation of five different laboratory syndromes; between EG A and EG B - cytolysis syndrome, increase in AST, gamma-globulins, AP, constellation of cytolysis syndrome with hepatocellular insufficiency syndrome or cholestasis syndrome and constellation of all three syndromes. Confirmed direct stochastic association was found: with all manifestations of DBMD - increase in TT, a decrease in HDL, and constellations of cytolysis, mesenchymal-inflammatory and dyslipidemic syndrome, which may be supplemented by hepatocellular insufficiency syndrome and/or cholestasis syndrome; with osteopenia - increase in TT, increase in blood cholesterol, decrease in HDL, and constellations containing dyslipidemia syndrome and supplemented by mesenchymal-inflammatory, and/or cytolysis and/or hepatocellular insufficiency and/or cholestasis syndromes, and simultaneously only two laboratory syndromes in a patient with LC; with osteoporosis - increase in blood AST, TT, gamma-globulins, AP, decrease in PTI, potassium, HDL, the presence of cytolysis, cholestasis syndromes, constellations of cytolysis syndrome with hepatocellular insufficiency syndrome and/or cholestasis syndrome, which are supplemented by mesenchymal-inflammatory and dyslipidemic syndrome, and the simultaneous manifestation only three or five different laboratory syndromes.

Conclusions. Laboratory syndromes, blood parameters that characterize them, and constellations of laboratory syndromes have certain features in patients with cirrhosis of the liver with disorders of bone mineral density, as in most cases are more common in patients with bone lesions and have a confirmed stochastic relationship with disorders of mineral density of bone tissue in general, and osteopenia and osteoporosis particularly.

Keywords: cirrhosis, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, laboratory syndromes.

Відомості про авторів

1. Дробінська Наталія Вікторівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); асистентка кафедри, аспірантка; 79005, м. Львів, вул. Шота Руставелі, 30, кв. 5; +38(093)112-59-91; doktornataliia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4714-3688>
2. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Білоус Зоряна Олегівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка; 79066, м. Львів, вул. Освицька, 15, кв. 12; +38(097)333-51-47; zoryanabilous@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8301-2474>
4. Ферко Марія Романівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка; 81118, Львівська обл., Пустомитівський р-н, с. Ставчани, вул. Сагайдачного, 53; +38(067)285-90-21, marija353@email.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5932-6991>
5. Іваночко Руслана Богданівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19), кандидатка медичних наук; м. Львів, вул. М. Кричевського, 67; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>
6. Завадка Марія Олександрівна; мережа медичних оптик «Optometrist», ФОП Магдзяк Х. П. (79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 17; +38(067)505-87-12); завідувачка оптики; 79069, м. Львів, вул. Тракт Глинянський, 147а, кв. 79; +38(063)170-15-79; mzavadka@ukr.net

**О. Є. Коваленко¹, Н. Г. Притико²**

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

² Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва

Тривожно-депресивні розлади у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та різними показниками артеріального тиску

Вступ. Цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) посідають одне з чільних місць серед причин смертності населення в усьому світі [5]. За попередніми підрахунками, у майже третини хворих із ЦВХ під час першого візиту до сімейного лікаря виявляються клінічні ознаки хронічних порушень церебрального венозного кровоплину [3]. Проблема синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції (СХЦВД) набуває суттєвого соціального значення, оскільки нерозривно асоційована з наростанням тяжкості гострих і хронічних порушень мозкового кровообігу, зниженням якості життя і суттєвим ризиком інвалідизації не лише літніх людей, але й людей працездатного віку [8]. Специфічні клінічні прояви СХЦВД, як доводить практичний досвід, трапляються у людей різних вікових і соціальних груп, зазвичай за умов коморбідності, зокрема, з різними показниками артеріального тиску (АТ), та супроводжуються тривожно-депресивними розладами, що відображається на загальному інтелектуальному потенціалі суспільства [2, 4, 7, 9, 10].

Який саме внесок у зміни емоційно-вольової сфери людини робить хронічна церебральна венозна дисфункція у поєднанні з різними показниками АТ, на наш погляд, є актуальним питанням, оскільки окреслює дієві напрями до вчасної діагностики, профілактики та патогенетичного лікування [11, 12].

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз взаємозв'язків показників емоційно-вольової сфери (тривожності й депресії), оцінених із використанням шкал тривожності Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна [6] і депресії А. Т. Бека [1], у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції і без нього та різними показниками артеріального тиску.

Матеріали й методи дослідження. У 2016–2019 рр. на базі комунального некомерційного під-

приємства «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва, з урахуванням отриманої письмової згоди на проведення всіх обстежень, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, обстежено 153 пацієнтів (115 жінок, 38 чоловіків віком від 35 до 65 років (середній вік $53,60 \pm 10,27$)), яким разом із комплексом клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень згідно з Протоколами МОЗ України (№ 384 від 24.05.2012 р., № 59 від 05.02.2007 р.) проведено тестування за шкалою особистісної тривожності (ОТ) і реактивної тривожності (РТ) Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна, а також за опитувальником депресії А. Т. Бека [1, 6].

Вимірювання АТ проводили за стандартною методикою одним стандартизованим механічним тонометром Gamma (модель 700K) під час першого візиту хворого та через кожен добу впродовж тижня (сім діб). Наприкінці кожного місяця пів року документували інформацію щодо дотримання пацієнтами антигіпертензивного лікування і результатів самостійного моніторингу показників АТ. Відповідно до того, чи досягали або не досягали пацієнти цільових показників АТ (сistolічний АТ <139 мм рт. ст., діастолічний АТ <89 мм рт. ст.), хворих поділили на три групи: гіпотоніки, умовні нормотоніки, гіпертоніки.

Основну групу (ОГ) склали 125 осіб, що їх обирали за клінічними ознаками наявності СХЦВД [2] та різними показниками АТ і поділили на три клінічні групи: 60 осіб із підвищеними показниками АТ ($157,20 \pm 12,20/98,30 \pm 4,20$ мм рт. ст.) – гіпертоніки; 31 особа зі зниженим АТ ($100,32 \pm 7,23/65,45 \pm 6,40$ мм рт. ст.) – гіпотоніки; 34 особи з лабільним АТ із переважно нормальними середніми показниками АТ ($125,23 \pm 12,20/82,22 \pm 4,14$ мм рт. ст.) – умовні нормотоніки.

Для порівняння показників були залучені 28 пацієнтів контрольної групи (КГ) – люди без клінічних ознак СХЦВД із різними показниками АТ, розподілені за таким самим принципом: гіпертоніки – 8, гіпотоніки – 5, умовні нормотоніки – 15.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Medstat. Оскільки закон розподілу показників відрізнявся від нормального, для представлення даних обчислювали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}), для порівняння використано непараметричні критерії У. Крускала – А. Волліса, критерії Дж. Данна та хі-квадрат.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу зв'язку показників тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна та депресії за шкалою А. Т. Бека з показниками АТ у хворих із СХЦВД наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Зв'язок показників тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна та депресії за шкалою А. Т. Бека з показниками артеріального тиску у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції

Показник	Гіпертоніки (n = 60)	Гіпотоніки (n = 31)	Умовні нормотоніки (n = 34)	Достовірність значущості відмінності середнього значення показників, <i>p</i>
Особистісна тривожність	45 ^{2,3} (34,5–49,0)	28 ¹ (25,0–30,0)	25 ¹ (24,0–28,0)	<0,001
Реактивна тривожність	45 ^{2,3} (33,0–56,0)	22 ¹ (22,0–27,8)	23 ¹ (22,0–28,0)	<0,001
Депресія	12 ² (10,0–12,0)	18 ^{1,3} (15,0–9,75)	11 ² (10,0–12,0)	<0,001

Примітки: Для порівняння використано критерій У. Крускала – А. Волліса, який показує наявність статистично значущих показників відмінності груп між собою (у цьому випадку наявність статистично значущих показників відмінності груп в усіх підгрупах $p < 0,001$), постеріорні порівняння проводили за критерієм Дж. Данна (в підгрупах, у яких були виявлені статистично значущі показники відмінності, у цьому випадку – в усіх підгрупах), порівнювали показники між групами; ¹ – відмінність від гіпертоніків статистично значуща, $p < 0,05$; ² – відмінність від гіпотоніків статистично значуща, $p < 0,05$; ³ – відмінність від умовних нормотоніків статистично значуща, $p < 0,05$.

Результати аналізу підтвердили зв'язок між показниками особистісної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна та середніми показниками АТ. Показник особистісної і реактивної тривожності у гіпертоніків (медіанне значення 45,45; міжквартильний інтервал [34,5–49,5], [33,0–56,0]) був вищий, ніж у гіпотоніків (медіанне значення 28,22; міжквартильний інтервал [25,0–30,0], [22,0–27,8]) та умовних нормотоніків (медіанне значення 25,23; міжквартильний інтервал [24–28], [22–28]): $p < 0,001$ (рис. 1, 2).

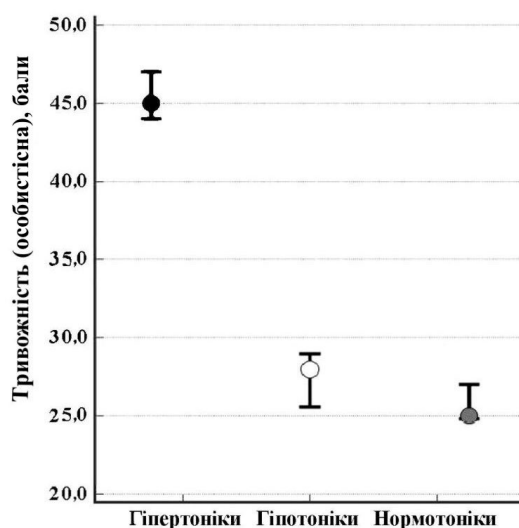


Рис. 1. Медіана та міжквартильний інтервал для зв'язку показника особистісної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна з показниками АТ у хворих із СХЦВД.

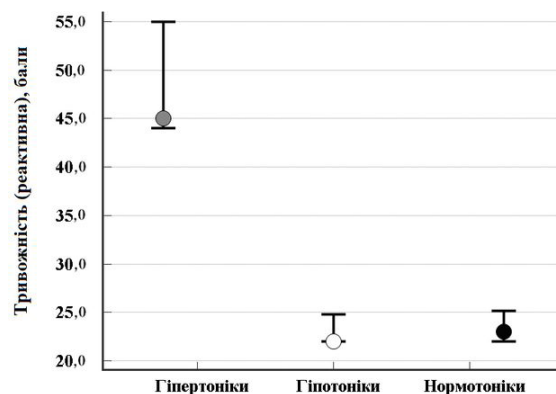


Рис. 2. Медіана та міжквартильний інтервал для зв'язку показника реактивної тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна з середніми показниками АТ у хворих із СХЦВД.

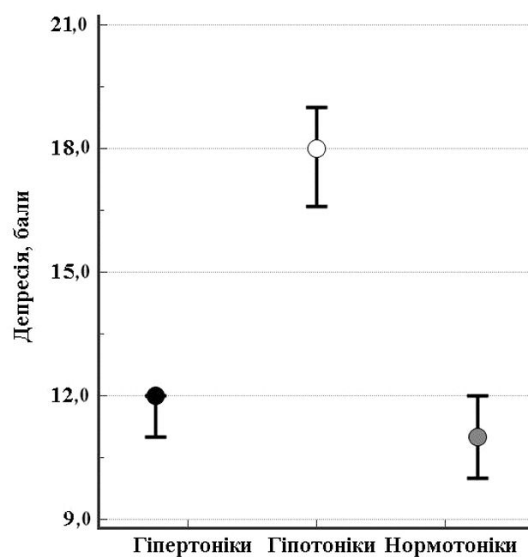


Рис. 3. Медіана та міжквартильний інтервал для зв'язку показника депресії за шкалою А. Т. Бека з показниками АТ у хворих із СХЦВД.

Аналіз показників депресії за шкалою А. Т. Бека та середніми показниками АТ відображено на рис. 3. Показники депресії за шкалою А. Т. Бека у гіпотоніків (медіанне значення 18; міжквартильний інтервал [15,0–19,8]) були статистично значуще вищі, ніж у гіпертоніків (медіанне значення 12; міжквартильний інтервал [10,0–12,0]), $p < 0,001$, та статистично значуще вищі, ніж в умовних нормотоніків (медіанне значення 11; міжквартильний інтервал [10,0–12,0]): $p < 0,001$.

Таблиця 2

Зв'язок показників тривожності за шкалою Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна та депресії за шкалою А. Т. Бека з середніми показниками артеріального тиску у пацієнтів контрольної групи

Показник	Гіпертоніки (n = 8)	Гіпотоніки (n = 5)	Умовні нормотоніки (n = 15)	Достовірність значущості відмінності середнього значення показників, p
Особистісна тривожність	27,5 (23,5–29,0)	23 (22,0–24,5)	26 (23,0–27,0)	0,140
Реактивна тривожність	39,5 ^{2,3} (28,5–51,0)	22 ¹ (21,0–25,0)	23 ¹ (22,0–24,0)	0,003
Депресія	9,5 (9,0–10,5)	10 (7,75–11,0)	9 (7,25–10,75)	0,665

Примітки: Для порівняння використано критерій У. Крускала – А. Волліса, який показує наявність статистично значущих показників відмінності груп між собою (тут наявність статистично значущих показників відмінності груп лише в підгрупі «реактивна тривожність» – $p = 0,003$), постеріорні порівняння проводили за критерієм Дж. Данна (порівнювали показники лише в підгрупі «реактивна тривожність»); ¹ – відмінність від гіпертоніків статистично значуща, $p < 0,05$; ² – відмінність від гіпотоніків статистично значуща, $p < 0,05$; ³ – відмінність від умовних нормотоніків статистично значуща, $p < 0,05$.

Аналіз показників КГ не підтвердив статистично значущого зв'язку між показниками ОТ за опитувальником Ч. Д. Спілбергера – Ю. Л. Ханіна та показниками депресії за шкалою А. Т. Бека з середніми показниками АТ (табл. 2). Показник РТ серед пацієнтів КГ виявився так само, як і в ОГ, статистично значуще вищим ($p = 0,003$) у гіпертоніків (медіанне значення 39,5; міжквартильний інтервал [28,5–51,0]), ніж у гіпотоніків (медіанне значення 22; міжквартильний інтервал [21,0–25,0]) та умовних нормотоніків (медіанне значення 23; міжквартильний інтервал [22,0–24,0]). Таку ідентичність з основною групою можна вважати не випадковою, оскільки за ескалації показника реактивної тривожності підвищуються стресорні резерви організму людини.

На нашу думку, цей феномен можна пояснити так: відомо, що тривога найчастіше є складовою депресії. Сьогодні ні простий клінічний опис стану пацієнтів, ні статистичний аналіз не дають змоги чітко уявити природу поєднання депресії і тривоги, або, навпаки, розмежувати їх у динаміці.

У багатьох дослідженнях на цю тему продемонстровано нестабільність діагнозу афективного розладу – у половини хворих він змінювався кілька разів протягом життя [1]. Один із сучасних теоретичних напрямів – змішані тривожно-депресивні стани – розглядається як стійкий комплекс субсиндромальних симптомів, що не досягають порогу повноцінної нозологічної діагностики генералізованого тривожного розладу або депресії. Водночас фізіологічний та психологічний стан стресу призводитиме до декомпенсації з формуванням психопатологічного стану – переважно тривожного розладу або депресії. Найчастіше діагностуються саме тривожно-депресивні розлади, оскільки в різні періоди пацієнти з цим діагнозом перебувають у стані тривоги або депресії. Тривога завжди супроводжується вегетативно-соматичними проявами: почастішанням пульсу, підвищенням АТ, посиленням згортання крові, перерозподілом крові в м'язовому шарі, який своєю чергою перебуває в напруженні, почастішанням дихання і посиленням вентиляції легень, уповільненням слиновиділення і погіршенням травлення, короткочасним зниженням імунної реактивності. Відомо також, що у 30,0 % хворих із СХЦВД захворювання починається із гіпотонії, а надалі внаслідок багатьох причин (недоліки діагностики та неправильного лікування тощо) регуляція АТ декомпенсується, АТ трансформується в гіпертонію. Поєднавши ці два чинники, можна припустити, що трансформація гіпотонії в гіпертонію (і навпаки) може супроводжуватись переходом тривоги у депресію або депресії у тривогу.

Не менш цікавим виявилось порівняння показників тривожності та депресії у хворих на СХЦВД з різними показниками тиску з аналогічними показниками у пацієнтів КГ (табл. 3–5).

Таблиця 3

Порівняння показників особистісної та реактивної тривожності і депресії у гіпертоніків із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції і пацієнтів контрольної групи

Групи пацієнтів	Розподіл за показником депресії, %			
	низький	легкий	помірний	високий
1	2	3	4	5
Хворі з СХЦВД (ОГ)	52	3	4	1
	86,7 %	5,0 %	6,7 %	1,7 %
Пацієнти КГ	6	1	1	0
	75,0 %	12,5 %	12,5 %	0,0 %
Показник значущості	$p = 0,75$			
	Розподіл за показником особистісної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	1		33	26
	1,7 %		55,0 %	43,3 %

Закінчення табл. 3

1	2	3	4	5
Пацієнти КГ	6		1	1
	75,0 %		12,5 %	12,5 %
Показник значущості	$p < 0,001$			
	Розподіл за показником реактивної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	11		21	28
	18,3 %		35,0 %	46,7 %
Пацієнти КГ	3		3	2
	37,5 %		37,5 %	25,0 %
Показник значущості	$p = 0,36$			

Як бачимо з табл. 3, існує статистично значуща різниця ($p < 0,001$) у групі гіпертоніків за показником особистісної тривожності: у хворих із СХЦВД показник ОТ вищий, ніж у пацієнтів КГ.

Таблиця 4

Порівняння показників особистісної та реактивної тривожності і депресії у гіпотоніків із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та пацієнтів контрольної групи

Групи пацієнтів	Розподіл за показником депресії, %			
	низький	легкий	помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	0	23	8	0
	0,0 %	74,2 %	25,8 %	0,0 %
Пацієнти КГ	4	0	1	0
	80,0 %	0,0 %	20,0 %	0,0 %
Показник значущості	$p < 0,001$			
	Розподіл за показником особистісної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	25		4	2
	80,6 %		12,9 %	6,5 %
Пацієнти КГ	5		0	0
	100,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Показник значущості	$p = 0,56$			
	Розподіл за показником реактивної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	26		5	0
	83,9 %		16,1 %	0,0 %
Пацієнти КГ	4		1	0
	80,0 %		20,0 %	0,0 %
Показник значущості	$p = 0,79$			

Як бачимо з табл. 4, маємо статистично значущу відмінність у групі гіпотоніків ($p < 0,001$). Показник депресії у групі хворих із СХЦВД вищий, ніж у групі без СХЦВД.

Таблиця 5

Порівняння показників особистісної та реактивної тривожності і депресії в умовних нормотоніків із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та пацієнтів контрольної групи (без синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції)

Групи пацієнтів	Розподіл за показником депресії, %			
	низький	легкий	помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	33	1	0	0
	97,1 %	2,9 %	0,0 %	0,0 %
Пацієнти КГ	13	1	1	0
	86,6 %	6,7 %	6,7 %	0,0 %
Показник значущості	$p = 0,67$			
	Розподіл за показником особистісної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	32		2	0
	94,1 %		5,9 %	0,0 %
Пацієнти КГ	14		0	1
	93,3 %		0,0 %	6,7 %
Показник значущості	$p = 0,86$			
	Розподіл за показником реактивної тривожності, %			
	низький		помірний	високий
Хворі з СХЦВД (ОГ)	29		5	0
	85,3 %		14,7 %	0,0 %
Пацієнти КГ	13		2	0
	86,6 %		13,4 %	0,0 %
Показник значущості	$p = 0,29$			

Як бачимо з табл. 5, немає статистично значущої відмінності між показниками особистісної і реактивної тривожності та депресії в умовних нормотоніків із СХЦВД та без нього.

Висновки. У хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та різними показниками артеріального тиску (основна група) фіксували статистично значущий зв'язок особистісної і реактивної тривожності, а також депресії із середніми показниками артеріального тиску; показники особистісної та реактивної тривожності статистично значуще вищі у гіпертоніків, ніж у умовних нормотоніків ($p < 0,001$) і гіпотоніків ($p < 0,001$); показник депресії статистично значуще підвищений у гіпотоніків порівняно з аналогічними цифрами у гіпертоніків і умовних нормотоніків ($p < 0,001$).

У пацієнтів без клінічних ознак синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції та з різними

показниками артеріального тиску (контрольна група) статистично значущим є зв'язок показника реактивної тривожності з цифрами артеріального тиску – у гіпертоніків він статистично значуще вищий ($p = 0,003$) за аналогічні цифри у гіпотоніків і умовних нормотоніків.

Наявність у пацієнтів синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції (основна група) супроводжується зміною перебігу депресії і тривоги: у гіпертоніків статистично значуще вищий ($p < 0,001$) показник особистісної тривожності, ніж у гіперто-

ніків без синдрому хронічної церебральної венозної дисфункції (контрольна група), а серед гіпотоніків – показник депресії ($p < 0,001$).

Пацієнтам із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та з різними показниками артеріального тиску необхідно проводити обстеження для виявлення можливих депресивних і тривожних розладів, оскільки останні призводять до виникнення та поглиблення існуючих у них судинних і когнітивних порушень, що суттєво погіршує якість їхнього життя.

Список літератури

1. Бек АТ. Тест-шкала оцінки депресії (Beck AT. Depression rating scale test) <https://cbt-therapist.net>. (Ukrainian).
2. Бурчинський СГ. Тривога в ангіоневрології: нові можливості фармакотерапії. Український медичний часопис. 2020;6(1):1–3 (Burchinsky SG. Anxiety in angioneurology: New possibilities of pharmacotherapy. Ukrainian Medichny Hollock. 2020;6(1):1-3). (Ukrainian).
3. Коваленко ОЄ, Притико НГ. Хронічна церебральна венозна дисфункція: поширеність і фактори ризику. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1(37):74–80 (Kovalenko OYe, Prityko NG. Chronic cerebral venous dysfunction: the spread of that risk factors. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 2019;1(37):74-80). (Ukrainian).
4. Коваленко ОЄ, Притико НГ. Хронічна церебральна венозна дисфункція в умовах коморбідності. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2021;7(500):50–51 (Kovalenko OYe, Prityko NG. Chronic cerebral venous dysfunction in comorbidity. Medichna newspaper "Healthy of Ukraine st_century". 2021;7(500):50-51). (Ukrainian).
5. Скибицкий ВВ, Скибицкий АВ, Фендрикова АВ. Артериальная гипертензия и депрессивные расстройства: возможности использования комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей фармакотерапии. Артериальная гипертензия. 2016;22(5):505–518 (Skibitsky VV, Skibitsky AV, Fendrikova AV. Arterial hypertension and depressive disorders: the possibility of using combined antihypertensive and psychocorgic pharmacotherapy. Arterial Hypertension. 2016;22(5):505-518). (Russian).
6. Спілбергер ЧД, Ханін ЮЛ. Шкала оцінки реактивної та особистісної тривожності (Spielberger ChD, Hanin YuL. Scale for assesment of reactive and personal anxiety) <https://therapy.irkutsk.ru>doc>spilberg> (Ukrainian).
7. Чуканова ЕИ, Чуканова АС, Мамаева ХИ. Хроническая церебральная венозная недостаточность, этиология, клиника, лечение. 2015; www.poliklin.ru article2018 1(1) (Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva HI. Chronic cerebral venous insufficiency, etiology, clinic, treatment. (2015); www.poliklin.ru article2018 1(1)) (Russian).
8. Шемагонов АВ. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции. Український медичний часопис. 2007;5(61):33–36 (Shemagonov AV. Syndrome of chronic cerebral venous discirculation. Ukrainian Medichny Hollock. 2007;5(61):33-36). (Russian).
9. Alberto Francisco Rubio-Guerra et al. Depression increases the risk for uncontrolled hypertension. Experimental Clinical Cardiology. 2013;18(1):10–12.
10. Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. BMC Medicine. 2013;11:142. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-142>
11. Caso V, van der Worp HB, Fischer U. European stroke organizational report. Stroke. 2017;48(8):e195–e196. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016050>
12. Meng L, Chen D, Yang Y. Review Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Hypertens. 2012;30(5):842–851. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835080b7>

Стаття надійшла до редакції журналу 19.09.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Тривожно-депресивні розлади у хворих із синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції та різними показниками артеріального тиску

О. Є. Коваленко, Н. Г. Притико

Вступ. Синдром хронічної церебральної венозної дисфункції (СХЦВД) – нозологія, яку сьогодні широко вивчають. За наявності тривожно-депресивних розладів ця хвороба ускладнюється. Актуальним є питання, який внесок у зміни емоційно-вольової сфери людини робить СХЦВД у поєднанні з різними показниками артеріального тиску (АТ).

Мета. Порівняти взаємозв'язок показників тривожності та депресії у хворих із СХЦВД і без нього та різним показником АТ.

Матеріали й методи. 153 пацієнти тестовані за шкалою реактивної (РТ) та особистісної (ОГ) тривожності та депресії. 125 осіб основної групи (ОГ) та 28 осіб контрольної групи (КГ) з ознаками СХЦВД та різними показниками АТ поділені на три групи. Усім проведено клінічне обстеження, моніторинг АТ. Статистичні обчислення проводили за програмою Medstat.

Результати. Показники ОГ і РТ (ОГ) у гіпертоніків були вищі, ніж у гіпотоніків. Показник депресії (ОГ) у гіпотоніків був вищий, ніж у гіпертоніків і умовних нормотоніків. У пацієнтів КГ не виявлено зв'язку між показниками ОГ, РТ та показником депресії з цифрами АТ. Тривога найчастіше є складовою депресії. Трансформація гіпотонії у гіпертонію (і навпаки) може супроводжуватись переходом тривоги в депресію або депресії у тривогу у пацієнтів із СХЦВД.

Висновки. Оцінка ОГ та РТ за шкалами тривоги та депресії виявила зв'язок із показниками АТ у осіб із СХЦВД. Показники ОГ і РТ були вищі у гіпертоніків порівняно з нормотоніками ($p < 0,001$) та гіпотоніками ($p < 0,001$). Показники депресії були підвищені у гіпотоніків порівняно з гіпертоніками та нормотоніками ($p < 0,001$). У осіб КГ вищим виявився зв'язок показника РТ з показниками АТ у гіпертоніків ($p = 0,003$) порівняно з гіпотоніками та нормотоніками. У гіпертоніків ОГ вищим ($p < 0,001$) виявився показник ОГ порівняно з гіпертоніками КГ, а серед гіпотоніків ОГ відзначали вищий показник депресії ($p < 0,001$).

Ключові слова: синдром хронічної церебральної венозної дисфункції, реактивна особистісна тривожність, артеріальний тиск, депресія.

Anxious-depressive Disorders in Patients with Syndrome Chronic Cerebral Venous Dysfunction and Various Levels of Blood Pressure

O. Kovalenko, N. Prityko

Introduction. The syndrome of chronic cerebral venous dysfunction (SCCVD) - widely studied at present nosology. In the presence of anxiety-depressed disorders, this disease is complicated. Specific clinical manifestations of SCCVD, as pronounced practical experience, are found in people of different age and social groups, usually in conditions of comorbidity, in particular, with different arterial pressure (AP) and accompanying anxiety-depressive disorders, which is reflected in the general intellectual potential of society. In our opinion, it is an interesting and relevant issue that contributes to changes in the emotional-volitional sphere of a person carries out a SCCVD in combination with different indicators of arterial pressure (AP).

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of the interconnections of the indicators of the emotional-volitional sphere (anxiety and depression), estimated using the scales of the anxiety Ch. D. Spieberger - Yu. L. Hanin and depressions A. T. Beck, in patients with chronic cerebral venous dysfunction syndrome and without it and various indicators of arterial pressure.

Materials and methods. 153 patients tested on a series of reactive and personal anxiety and depression. The main group amounted to 125 people who were elected by clinical signs of the existence of the SCCVD and various indicators of AP, and they were distributed to three clinical groups: 33 people - people with increased indicators of AP ($157.20 \pm 12.20 / 98.30 \pm 4.20$ mm Hg - hypertonics; 21 person with reduced blood pressure ($100.32 \pm 7.23 / 65.45 \pm 6.40$ mm Hg) - hypotonic; 24 people with labile AP with predominantly normal average digits of AP ($125.23 \pm 12.20 / 82.22 \pm 4.14$ mm Hg) - "conditional" normotonics. For comparison of indicators, 28 patients of the control group were involved - people without clinical signs of SCCVD and various indices of AP, distributed on the same principle: hypertension - eight people, hypotonics - five people, "conditional" normotonics - 15 people.

The statistical elaboration of the results was carried out using the Medstat application package. Since the law of distribution of indicators differed from normal, for the presentation of data calculated median value and the interquartile interval (QI-QIII), for comparison used nonparametric criteria for U. Kruskal A. Wallis, criteria for J. Dannah and Chi-square.

Results. The level of personal and reactive anxiety (among persons with chronic cerebral venous dysfunction) in hypertonics was statistically significantly higher than hypotonics. The level of depression (among persons with chronic cerebral venous dysfunction) in hypotonics was statistically significant than in hypertension and "conditional" normotonics. In patients in the control group, there is no statistically significant connection between the numbers of personal and reactive anxiety and the level of depression with the digits of arterial pressure. Anxiety is most often an essential part of depression. Transformation of hypotension in hypertension (and vice versa) in persons with chronic cerebral venous dysfunction syndrome may be accompanied by a transition of anxiety in depression or depression in anxiety.

Conclusions. The assessment of personal and reactive anxiety on the scale of anxiety and depression revealed statistically significant bonds with arterial pressure in persons with chronic cerebral venous dysfunction syndrome. The figures of personal and reactive anxiety were statistically significant in hypertension compared to normotonics ($p < 0.001$) and hypotonic ($p < 0.001$). The figures of depression were statistically significant in hypotonics compared with hypertonics and normotonics ($p < 0.001$). In persons from the control group, the level of reactive anxiety and blood pressure in hypertonics ($p = 0.003$) in comparison with hypotonic and normotonics is statistically significant. In hypertonics with chronic venous dysfunction syndrome, it was statistically significantly higher ($p < 0.001$) level of personal anxiety compared with hypertonic control group, and among the hypotonics of the main group noted statistically significant ($p < 0.001$) higher level of depression.

Keywords: Syndrome of chronic cerebral venous dysfunction, reactive anxiety, personal anxiety, arterial pressure, depression.

Відомості про авторів

1. Коваленко Ольга Євгеніївна; Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги (0112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9), докторка медичних наук, професорка кафедри; Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (01014 м. Київ, вул. Верхня, 5), головна наукова співробітниця наукового відділу внутрішньої медицини; 01135, м. Київ, вул. Дмитрівська, 69; +38(050)501-51-43; olgakovalenko14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5927-5565>
2. Притико Наталія Георгіївна; комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва, філія № 1 (03179, вул. Чорнобильська, 5/7, +38(044)205-98-58), лікарка-неврологиня; 03148, м. Київ, вул. Якуба Коласа, 9; +38(097)675-45-07; maripossa2@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6280-7438>

**В. І. Березняков**

Харківська медична академія післядипломної освіти

Участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію

Вступ. Нешпитальна пневмонія (НП) будь-якого генезу є глобальною медико-соціальною проблемою. Інфекції нижніх дихальних шляхів, зокрема НП, посідають четверте місце в переліку причин смерті за рейтингом ВООЗ. Попри вдосконалення діагностики та лікування проблема НП не втратила актуальності, а методи її розв'язання вимагають подальшого вдосконалення.

Як відомо, кисневий гомеостаз організму забезпечується узгодженою взаємодією зовнішнього дихання, апарату кровообігу і киснетранспортної системи (КТС) крові. Газовий баланс може порушуватися через розлад або неповноцінне функціонування будь-якої ланки цієї системи, внаслідок чого киснева недостатність, як типовий патологічний процес, супроводжує більшість хвороб [5], у тому числі й НП.

Гіпоксійний стан, спричинений неповноцінним функціонуванням системи зовнішнього дихання, зумовлює необхідність формування компенсаційної перебудови, у реалізації якої беруть участь різні компоненти КТС організму. Важливу роль у адаптації організму до дефіциту кисню відіграють молекулярно-генетичні механізми. В останні десятиліття підтверджено, що регуляція багатьох процесів, відповідальних за транспорт кисню, здійснюється на транскрипційному рівні й модулюється гіпоксієіндукованим фактором (hypoхia – inducible factor – HIF-1), який діє як прямий кисневий сенсор [9, 10]. Це гетеродимерний білок, кисневочутлива субодиниця якого HIF-1 α містить пролілгідроксилазу (ПГ), що визначає внутрішньоклітинний вміст кисню. ПГ використовує молекулярний кисень у реакціях гідроксилювання, здійснюючи прямий зв'язок між наявністю молекулярного кисню і регуляцією HIF-1. У разі виникнення гіпоксії в клітині відбувається інактивація ПГ, що призводить до стабілізації HIF-1, його

переходу в ядро з подальшим утворенням транскрипційно-активного комплексу [12].

Фетальний гемоглобін (fetal hemoglobin – FetHb), володіючи підвищеною спорідненістю з киснем, робить істотний внесок у пристосування організму до нових умов зі зміненим газовим середовищем за наявності патологічних процесів, що перебігають із гіпоксією [1, 7].

Із огляду на це актуальним є визначення участі FetHb у механізмах адаптації організму до нестачі кисню у хворих на НП.

Мета дослідження. З'ясувати участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами, були обстежені 34 хворі (18 жінок і 16 чоловіків), що страждали на НП середнього ступеня тяжкості (III клінічна група) відповідно до чинної клінічної настанови [6], віком від 18 до 65 років, які перебували в терапевтичному відділі міської клінічної лікарні № 25 м. Харкова. Діагноз НП встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних показників, згідно з рекомендаціями адаптованої клінічної настанови з діагностики та лікування нешпитальної пневмонії [6]. Із обстеження виключали хворих на туберкульоз, бронхіальну астму, гепатит В, С і D, із гематологічними та онкологічними недугами, синдромом набутого імунodefіциту.

Контрольна група була сформована з 20 практично здорових осіб (ПЗО) аналогічних статі й віку.

Верифікацію збудників НП проводили за загальноприйнятими мікроскопічними і бактеріологічними методами. Під час шпиталізації всім обстеженим, відповідно до стандартів Міжнародного товариства пульмонологів та Рекомендацій Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського (Київ, 2019), призначали стандартне антибактеріальне лікування.

Спирографію проводили на комп'ютерно-діагностичному комплексі «Валента» (Санкт-Петербург, Росія), на якому визначали статичні показники: частоту дихання, форсовану життєву місткість легень (ФЖМЛ), динамічні (об'єм форсованого видиху за першу секунду) (ОФВ₁), індекс Р. Тіффно. Гематологічні дослідження проводили за допомогою аналізатора ADVIA 60 (Німеччина). Визначали кількість еритроцитів у крові (red blood cells – RBC), уміст гемоглобіну (hemoglobin – Hb), показник гематокристу (Hematocrit – Ht), середній об'єм еритроцитів (mean corpuscular volume – MCV), середній вміст Hb в еритроциті (cell hemoglobin concentration – MCHC). За допомогою апарата RAPIDLAB865 (Німеччина) вимірювали парціальний тиск кисню (partial oxygen pressure – pO₂) і парціальний тиск вуглекислого газу (partial carbon dioxide pressure – pCO₂), кисневу сатурацію (oxygen saturation in arterial blood – satO₂), а також уміст оксигенованого Hb (oxyhemoglobin – O₂Hb), FetHb, карбоксигемоглобіну (carboxyhemoglobin – COHb) і метгемоглобіну (methemoglobin – MetHb), показники кислотно-основного стану (КОС) крові: водневий показник (pondus Hydrogenii – pH) крові, вміст бікарбонатів крові (Hydrocarbonate – HCO₃), дефіцит (надлишок) основ крові (Base excess – BE). Розраховували кисневу місткість крові (КМК).

Кінетику кислотного гемолізу вивчали за методом І. І. Гітельзона й доповнювали побудовою та аналізом еритрограм [2, 4]. Принцип методу заснований на фотоелектричній реєстрації кінетики гемолізу, що настає під дією кислоти в часі (вимірювання фіксують через кожні 30 с). За результатами розрахунків будують диференціальні криві розподілу еритроцитів, аналіз яких проводиться за такими показниками, як загальна тривалість гемолізу, час початку та закінчення, а також час, що припадає на пік гемолізу. За еритрограмами визначають частки клітинних популяцій, що руйнуються в інтервалах: 0–1,5 хв (низькостійка); 1,5–3 хв (середньостійка); від 3 до 4,5 хв (високостійка) та від 4,5 хв до закінчення гемолізу (підвищеної стійкості) [13].

FetHb вимірювали за методом К. Бетке. Принцип методу: елюція Hb кислотою з дофарбуванням мазків дає змогу виявити еритроцити, що містять Hb F, за збереженням забарвлення на відміну від знебарвлених еритроцитів, що містять Hb A.

Реактиви: 1) цитратно-фосфатний буфер з pH 3,2: 24,7 мл 0,2 М розчину кристалогідрату гідрофосфату натрію (35,6 г Na₂HPO₄ × 2H₂O та дистильована вода до 1,0 л) і 75,3 мл 0,1 М розчину лимонної кис-

лоти (21,01 г лимонної кислоти й дистильована вода до 1,0 л); 2) 1,0% розчин метилового фіолетового або 1,0% розчин еозину; 3) 80,0% етиловий спирт. Під час визначення мазки крові фіксують упродовж 5 хв у 80,0% етанолі, промивають дистильованою водою і висушують на повітрі. На 5 хв занурюють у прогрітий при 37,0 °C упродовж 30 хв цитратно-фосфатний буфер (для елюції Hb), періодично помішуючи розчин скляною паличкою для видалення бульбашок повітря. Ополіскують дистильованою водою, висушують фільтрувальним папером. Дофарбовують розчином метилового фіолетового або еозину 2–3 хв. Найкращі результати дає фарбування метиловим фіолетовим. Промивають дистильованою водою та висушують на повітрі. Клінічне значення збільшення кількості еритроцитів, що містять FetHb, спостерігається у хворих із різними станами, що супроводжуються гіпоксією. Синтез FetHb зазвичай суттєво послаблюється і становить менше 0,6 % загального у дорослих. FetHb обмежений субпопуляцією еритроцитів, яка називається «F-клітини»; 85,0 % умовно здорового дорослого населення мають від 0,3 до 4,4 % F-клітин.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері за допомогою офісного пакета програм Microsoft office 2019. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 8.0 з використанням t-критерію Стьюдента і критерію Ф. Вілксона – Г. Манна – Д. Вітні, за умов розподілу даних. Нормальність розподілу даних визначали за допомогою критерію С. Шапіро – М. Вілкса. Результати вважали дійсними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження функції зовнішнього дихання у хворих, що страждали на НП, показало, що статичні та динамічні показники стану респіраторної системи варіюють у межах вікової норми (табл. 1), але мають значні відмінності з показниками в групі ПЗО. Так, ФЖМЛ нижча у хворих, що страждали на НП, на $18,4 \pm 1,1$ %, ОФВ₁ – на $15,2 \pm 1,6$ %, індекс Р. Тіффно – на $14 \pm 1,0$ % відповідно ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

Таблиця 1
Показники функції зовнішнього дихання

Показники	Група ПЗО, n = 20	Хворі, що страждають на НП, n = 34
ЧДР, 16–20 хв	18 ± 2	21 ± 2
Життєва місткість легень, мл, 3500,0 мл	$3354,0 \pm 116,4$	$3073,0 \pm 98,1$
ФЖМЛ, 2800,0 мл	$2720,0 \pm 38,3$	$2231,0 \pm 40,5$
ОФВ ₁ , мл	$2468,0 \pm 74,2$	$2063,0 \pm 59,1$
Проба Р. Тіффно, %	$76,1 \pm 1$ %	$62,2 \pm 1,0$ %

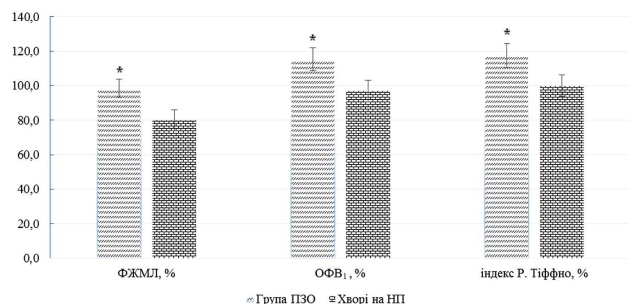


Рис. 1. Показники функції зовнішнього дихання у здорових та у хворих на НП.

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО.

Послаблення вентиляційної функції зовнішнього дихання підтверджується вираженим зменшенням показників pO_2 (з $82,0 \pm 2,5$ до $65,2 \pm 1,9$ мм рт. ст.) і pCO_2 (з $42,5 \pm 1,8$ до $38,1 \pm 1,5$ мм рт. ст.) у крові хворих на НП ($p < 0,05$) (рис. 2).

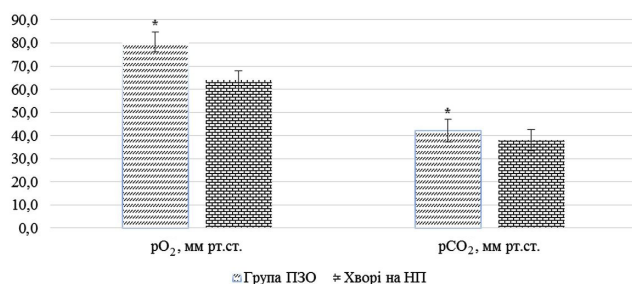


Рис. 2. Показники газового режиму крові у хворих на НП порівняно з групою ПЗО.

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО.

Водночас виявлено, що киснева сатурація крові ($satO_2$) послаблена в групі хворих, що страждали на НП, порівняно з групою ПЗО, але різниця не була статистично значущою ($94,8 \pm 1,0$ % у групі ПЗО і $93,9 \pm 1,0$ % ($p > 0,05$) у групі хворих, що страждали на НП). Це свідчить про наявність компенсаційних механізмів, спрямованих на підтримку достатнього насичення крові O_2 .

Значуще підвищення показників рН (з 7,40 до 7,53) ($p < 0,05$) і зниження показників стандартного бікарбонату (з 1,27 до 0,68 ммоль/л) ($p < 0,05$), що виникає внаслідок порушення газового складу крові, можна розцінювати як прояв частково компенсованого респіраторного алкалозу [3].

Дефіцит O_2 , спричинений зменшенням його поглинання легеньми, фіксують за наявності достовірного зниження сумарних показників червоної крові (RBC, Hb, Ht) без зміни показників індивідуальних характеристик еритроцитів (об'єм клітин (MCV) і їх насиченість Hb (MCHC)) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники червоної крові у практично здорових осіб та у хворих, що страждали на нешпитальну пневмонію ($X \pm S_x$, $n = 54$, p)

Показники (референтні значення)	Група ПЗО, $n = 20$	Хворі, що страждали на НП, $n = 34$
RBC, $10^{12}/л$ Жін. 3,90–4,70 Чол. 3,90–5,30	$4,98 \pm 0,06$	$4,64 \pm 0,09^*$
Hb, г/л Жін. 110,0–160,0 Вагітні: 105,0–120,0 Чол. 110,0–160,0	$147,2 \pm 1,7$	$136,1 \pm 2,7^*$
Ht, % Жін. 36,0–42,0 Чол. 40,0–48,0	$43,04 \pm 0,6$	$40,2 \pm 0,8^*$
MCV, fl Жін. 80,0–95,0 Чол. 80,0–95,0	$86,5 \pm 0,8$	$86,4 \pm 0,6$
MCHC, p/dl Жін. 33,0–37,0 Чол. 33,0–37,0	$34,1 \pm 0,1$	$33,9 \pm 0,2$
pO_2 Жін. 80,0–100,0 мм рт. ст. Чол. 80,0–100,0 мм рт. ст.	$82,0 \pm 2,5$	$65,2 \pm 1,9$
pCO_2 Жін. 35,0–45,0 мм рт. ст. Чол. 35,0–45,0 мм рт. ст.	$42,5 \pm 1,8$	$38,1 \pm 1,5$
$satO_2$ Жін. <95,0 % Чол. <95,0 %	$94,8 \pm 1,0$	$93,9 \pm 1,0$
O_2Hb Жін. 94–97 % Чол. 94–97 %	$94,7 \pm 1,0$	$92,8 \pm 1,0$
FetHb, % Жін. 0,3–4,4 % Чол. 0,3–4,4 %	$2,9 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,7^*$
CONb, % Жін. 0,5–1,0 % Чол. 0,5–1,0 %	$1,0 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,2$
MetHb, % Жін. 1,0–2,0 % Чол. 1,0–2,0 %	$2,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$
pH, за шкалою pH Жін. 7,35–7,45 Чол. 7,35–7,45	7,40	7,53
HCO_3^- , ммоль/л Жін. від -2,50 до +2,50 Чол. від -2,50 до +2,50	$1,27 \pm 0,5$	$0,68 \pm 0,4^*$
BE, мЕкв/л Жін. від -2,30 до +2,30 Чол. від -2,30 до +2,30	$1,20 \pm 0,50$	$1,90 \pm 0,50$
KMK, мл/л Жін. 187,6 Чол. 196,5	$194,0 \pm 1,5$	$172,7 \pm 1,8^*$

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО.

Це дозволяє припустити, що однією з причин зменшення кисневої місткості крові є зниження стійкості еритроцитів.

Вивчення кислотної резистентності еритроцитів дало змогу визначити у хворих, що страждають на НП, скорочення загального часу гемолізу, зрушення максимуму еритрограм вліво і збільшення максимуму, що свідчить про різке зниження стійкості еритроцитів (табл. 3).

Таблиця 3

Показники кінетики кислотної гемолізу еритроцитів у практично здорових осіб та у хворих, що страждали на нешпитальну пневмонію ($\bar{X} \pm S_x$, $n = 54$, p)

Показники	Група ПЗО, $n = 20$	Хворі, що страждали на НП, $n = 34$
Загальний час гемолізу, хв 6,60	$4,97 \pm 0,09$	$4,38 \pm 0,08^*$
Початок гемолізу, хв $0,5000 \pm 0,0003$	$1,97 \pm 0,06$	$1,77 \pm 0,07$
Тривалість гемолізу, хв $7,00 \pm 0,10$	$2,91 \pm 0,09$	$2,51 \pm 0,08$
Максимум гемолізу, хв $3,50 \pm 0,08$	$3,25 \pm 0,05$	$2,70 \pm 0,07^*$
Низькостійкі еритроцити, % $24,10 \pm 0,50$	$10,00 \pm 3,50$	$7,00 \pm 3,00$
Еритроцити зі зниженою стійкістю, % $29,00 \pm 1,00$	$15,50 \pm 4,30$	$32,00 \pm 5,50^*$
Середньостійкі еритроцити, % $48,00 \pm 1,20$	$62,00 \pm 6,40$	$57,00 \pm 5,80$
Високостійкі еритроцити, % $11,30 \pm 0,90$	$12,50 \pm 3,80$	$4,00 \pm 2,30^*$

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою ПЗО.

Частка еритроцитів зі зниженою стійкістю удвічі більша, ніж аналогічних форм у групі ПЗО, а кількість високостійких клітин у хворих на НП, навпаки, різко зменшена.

Очевидно, опосередкований кисневим голодуванням стрес-еритропоез супроводжується потраплянням у циркуляцію функціонально неповноцінних еритроцитів. Вони зазнають прискореної елімінації з судинного русла, унаслідок чого знижуються кількісні показники червоної крові (вміст еритроцитів, Hb) зі збереженням корпускулярних параметрів (MCV, MCHC).

Водночас аналіз окремих фракцій Hb показав зростання частки в периферійній крові FetHb ($2,90 \pm 0,31$ % у групі ПЗО до $5,43 \pm 1,05$ % у хворих, що страждали на НП) ($p < 0,05$), що можна розцінювати як компенсацію КТС на зменшення кисневої місткості крові.

Таким чином, вивчення популяційного складу еритроцитів і гемоглобінового профілю дає змогу припустити, що компенсаційні реакції на дефіцит кисню в клітинах у хворих на НП реалізуються через активацію гена еритропоетину і FetHb, тобто здійснюються на транскрипційному рівні. Цей висновок загально узгоджується з результатами дослідження стану крові у хворих із серпоподібно-клітинною анемією (СКА) [11], у якому показано, що частка FetHb в периферійній крові хворих, що страждали на НП, зростала за умов збереження середньої кількості еритроцитів і прискореного еритропоезу.

Отже, за наявності НП функціональна неспроможність системи кисневого забезпечення організму на рівні зовнішнього дихання доповнюється еритропоезним стресом, що зменшує резервні можливості червоної крові. Очевидно, порушення кисневого балансу в тканинах сприяє активації експресії гена FetHb і зростанню в периферійній крові частки цієї фракції, унаслідок чого збільшується здатність Hb зв'язувати кисень за відносно малого його вмісту в крові [8]. Це свідчить про підвищення адаптаційного потенціалу киснетранспортної системи крові і підтверджує наявність резервних можливостей, що визначають відповідність постачання тканин киснем їх функціональним потребам.

Висновки. Зміни параметрів кислотної гемолізу, показників фетального гемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію із послабленою вентиляційною функцією легень свідчать про їх участь у механізмах адаптації організму до нестачі кисню, і вони мають інформативний потенціал. Підвищений показник фетального гемоглобіну в периферійній крові у таких хворих можна використовувати як індикатор гіпоксійного стану, що супроводжується послабленням доставки кисню тканинам, який доцільно застосовувати як додатковий критерій для діагностики тканинної гіпоксії та обґрунтування своєчасного призначення антигіпоксійних лікарських засобів.

Список літератури

1. Воробьева АИ. Справочник врача общей практики. Москва: 2006;1:338-346 (Vorobyov AI. Directory of general practitioners. Moscow: 2006;1:338-346). (Russian)
2. Гительзон ИИ, Терсков ИА. Эритрограммы как метод клинического исследования крови. Красноярск: Изд-во Сиб. отд. АН СССР; 1959. 300 с. (Gitelzon AI, Terskov IA. Erythrograms as a method of clinical blood test. Krasnoyarsk: Publishing House of the Siberian Branch of the Academy of Sciences of the USSR; 1959. 300 p.). (Russian)
3. Дементьева ИИ. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии при хирургических вмешательствах и в отделении интенсивной терапии. Москва: Рош-Москва; 2007. 136 с. (Dementieva II. Laboratory diagnosis and clinical evaluation of homeostasis disorders in critically ill patients during surgery and in the intensive care unit. Moscow: Roche-Moscow; 2007. 136 p.). (Russian)
4. Игнатьев ВК, Никитин АВ. Анализатор стойкости эритроцитов. Вестник ВолГУ. 2010;13:151–157 (Ignatiev VK, Nikitin AV. Erythrocyte resistance analyzer. Bulletin of Volga State University. 2010;13:151-157). (Russian)

5. Касьянова ТР, Левитан БН, Кривенцев ЮА, Никулина ДМ. Диагностическое значение определения фетального гемоглобина у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Фундаментальные исследования. 2011;10:505–508 (Kasyanov TR, Levitan BN, Kriventsev YA, Nikulina DM. Diagnostic value of fetal hemoglobin determination in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Basic Research. 2011;10:505-508). (Russian)
6. Снегірьов ПГ. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. К.; 2019 (Snegirev PG. Community-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention. Kyiv; 2019). (Ukrainian)
7. Шамратова ВГ, Крапивко ЮК, Исаева ЕЕ. Оценка функционирования кислородтранспортной системы крови у студентов. Вестник Башкирского университета. 2007;4:38–40 (Shamratova VG, Krapivko YuK, Isaeva EE. Assessment of the functioning of the oxygen transport system in students. Bulletin of the Bashkir University. 2007;4:38-40). (Russian)
8. Bard H. Hypoxemia and increased fetal hemoglobin synthesis. J Pediatr. 1994;124:941-943. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83188-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83188-9)
9. Hsieh MM, Linde NS, Wynter A, Metzger M, Wong C, Langsetmo I et al. HIF-prolyl hydroxylase inhibition results in endogenous erythropoietin induction, erythrocytosis, and modest fetal hemoglobin expression in rhesus macaques. Blood. 2007;110:2140-2147. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-073254>
10. Lando D, Gorman JJ, Whitelaw ML, Peet DJ. Oxygen-dependent regulation of hypoxia-inducible factors by prolyl and asparaginyl hydroxylation. Eur J Biochem. 2003;270(5):781-790. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03445.x>
11. Miller BA, Salameh M, Ahmed M, Wainscoat J, Antognetti G, Orkin S et al. High fetal hemoglobin production in sickle cell anemia in the eastern province of Saudi Arabia is genetically determined. Blood. 1986;67:1404-1410. <https://doi.org/10.1182/blood.V67.5.1404.1404>
12. Semenza GL. Oxygen-regulated transcription factors and their role in pulmonary disease. Respir Res. 2000;1(13):159-162. <https://doi.org/10.1186/rr27>
13. Tang YZ, Liu ZQ. Evaluation of the free-radical-scavenging activity of diclofenac acid on the free-radical-induced haemolysis of human erythrocytes. J Pharm Pharmacol. 2010;58(5):625-631. <https://doi.org/10.1211/jpp.58.5.0007>

Стаття надійшла до редакції журналу 05.12.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

Участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію

В. І. Березняков

Вступ. Нешпитальна пневмонія (НП) є глобальною соціально-медичною проблемою. У разі виникнення НП настає гіпоксія, що призводить до формування компенсаторної перебудови. Фетальний гемоглобін (FetHb) має істотне значення для адаптації організму до нових умов зі зміненим газовим середовищем, а отже, актуальним є визначення FetHb у дорослих, які страждають на НП.

Мета. З'ясувати участь механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на нешпитальну пневмонію.

Матеріали й методи. Були обстежені 34 хворі (18 жінок і 16 чоловіків), що страждали на НП середнього ступеня тяжкості (III клінічна група), віком від 18 до 65 років, які перебували в терапевтичному відділі міської клінічної лікарні № 25 м. Харкова. Контрольну групу сформовано з 20 практично здорових осіб (ПЗО). Спірографію проводили за допомогою діагностичного комплексу «Валента», гематологічні дослідження – аналізатора ADVIA 60; вимірювання pO_2 і pCO_2 , кисневої сатурації, вміст фетального гемоглобіну – апарата RAPIDLAB865.

Результати. У хворих, що страждали на НП, виявлено послаблення вентиляційної функції зовнішнього дихання (зниження парціального тиску кисню); скорочення загального часу гемолізу, зрушення максимуму еритрограм вліво, що вказує на різке зниження стійкості еритроцитів. Констатовано зростання частки фетального гемоглобіну (з $2,90 \pm 0,31$ % у групі ПЗО до $5,43 \pm 1,05$ % у хворих, що страждають на НП) ($p < 0,05$).

Висновки. Підвищений показник фетального гемоглобіну в периферійній крові у хворих на нешпитальну пневмонію можна використовувати як індикатор гіпоксійного стану, що супроводжується послабленням доставки кисню тканинам, який доцільно застосовувати як додатковий критерій для діагностики тканинної гіпоксії та обґрунтування своєчасного призначення антигіпоксичних лікарських засобів.

Ключові слова: гіпоксія, нешпитальна пневмонія, еритроцити, фетальний гемоглобін.

The Participation of the Organism Adaptation Mechanisms to the Lack of Oxygen According to the Assessment of the Fethemoglobin Content in the Peripheral Blood of Patients with Community-acquired Pneumonia

V. Bereznyakov

Introduction. Community-acquired pneumonia (COP) is a global socio-medical problem. At emergence of pneumonia by any genesis, hypoxia develops. Oxygen homeostasis of the body is provided by the coordinated interaction of external respiration, circulatory system and oxygen-transport system of the blood. Hypoxia, due to the malfunction of the external respiratory system, causes the formation of compensatory changes, in the implementation of which involved components of the oxygen transport system. Molecular genetic mechanisms play an important role in the body's adaptation to oxygen deficiency. Fetal hemoglobin (FetHb), having an increased affinity for oxygen, makes a significant contribution to the body's adaptation to new conditions with altered gaseous environment in the presence of pathological processes occurring with hypoxia. In this regard, it is interest to determine FetHb in adults with COP to study its effect on the diagnosis, prognosis and outcome of the disease.

The aim of the study. To determinate the participation of the organism adaptation mechanisms to the lack of oxygen according to the assessment of the content of fetal hemoglobin in the peripheral blood of patients with community-acquired pneumonia.

Materials and methods. We examined 34 adult patients (18 women and 16 men) with COP, aged 18 to 80 years, who were in the therapeutic department of the City Clinical Hospital N 25 in Kharkiv. The control group was formed of 20 healthy individuals. Spirography was performed on the diagnostic complex "Valenta"; hematological examinations – on the analyzer "ADVIA 60"; measurement of pO_2 and pCO_2 , oxygen saturation, content of fetal hemoglobin – on the device "RAPIDLAB865".

Results. In patients with community-acquired pneumonia, there was a decrease of the ventilatory function of external respiration, which is confirmed by a marked decrease in partial oxygen pressure. Oxygen saturation of blood was reduced in the group of patients with COP, but the difference was not statistically significant $94.8 \pm 1.0 \%$. This indicates the presence of compensatory mechanisms aimed at maintaining adequate blood oxygen saturation. Significant increase in pH (from 7.40 to 7.53) and decrease in standard bicarbonate (from 1.27 to 0.68 mmol/l) resulting from violation of the gas composition of the blood can be regarded as a manifestation of partially compensated respiratory alkalosis. In patients with COP, there was a reduction in the total time of hemolysis, a shift of the maximum erythrogram to the left and an increase in the maximum itself, indicating a sharp decline in erythrocyte resistance.

The proportion of erythrocytes with reduced resistance was twice as large as similar forms in the control group and the number of highly resistant cells in patients with COP sharply decreased.

Obviously, oxygen starvation-mediated stress erythropoiesis is accompanied by the entry into the circulation of functionally defective erythrocytes. They are subject to accelerated elimination from the vascular bed, which causes a decrease in the quantitative indicators of red blood (erythrocyte content, hemoglobin) while maintaining corpuscular parameters (Mean Corpuscular Volume, Mean Cell Hemoglobin Concentration). At the same time, the analysis of individual hemoglobin fractions revealed an increase in the proportion of fetal hemoglobin (from $2.90 \pm 0.31 \%$ in the group of healthy individuals to $5.43 \pm 1.05 \%$ in patients with COP) ($p < 0.05$).

Conclusions. Changes in the parameters of acid hemolysis, fetal hemoglobin in the peripheral blood of patients with community-acquired pneumonia with impaired pulmonary ventilation function indicate their participation in the mechanisms of adaptation to oxygen deficiency and they have informative potential. Elevated fetal hemoglobin in peripheral blood in these patients can be used as an indicator of hypoxia, accompanied by impaired oxygen delivery to tissues, which should be used as an additional criterion for diagnosing tissue hypoxia and justify the timely appointment of antihypoxia drugs.

Keywords: hypoxia, community-acquired pneumonia, red blood cells, fetal hemoglobin.

Відомості про автора

Березняков Владислав Ігорович; Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра загальної практики – сімейної медицини (61037, м. Харків, пр. Московський, 195; +38(068)613-01-85); кандидат медичних наук, доцент кафедри; vladyslavbereznyakov@gmail.com, <http://orcid.org/0000000178184864>

**Д. А. Волинський**

Івано-Франківський національний медичний університет

Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з головних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя у Європі, зокрема і в Україні [1, 2, 16]. Лікування ІХС ґрунтується на застосуванні антитромбоцитарних лікарських засобів, статинів, бета-адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, нітратів, антагоністів кальцію [13]. Однак їх застосування не завжди забезпечує достатній ефект у реальній клінічній практиці [3]. Ключовою патогенетичною ланкою ІХС є ішемія, а також активація вільнорадикальних процесів у ішемізованій тканині, які руйнують клітинні структури. За наявності супутньої артеріальної гіпертензії (АГ) стан тканин погіршується внаслідок дисфункції ендотелію, що негативно впливає на перебіг ІХС та ускладнює її лікування [7]. На нашу думку, в комплексному лікуванні доцільно використовувати цитопротектори, які мають антиоксидантні властивості, а також можуть позитивно впливати на вивільнення NO. Одним із них є мельдоній, який блокує окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) [4, 11, 15], зменшує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи таким чином наслідки оксидативного стресу. Доведено також, що мельдоній здатний зменшувати дисфункцію ендотелію і відповідно – нормалізувати судинний тонус. Крім цього, він виявляє й інші судинні ефекти: зменшує периферійний опір судин, усуває вазоспазм [10], а також сприяє зменшенню вмісту загального холестеролу, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів у крові [5]. Сказане вище свідчить про актуальність і перспективність дослідження застосування мельдонію у комплексному лікуванні хворих на ІХС зі супутньою АГ.

Мета дослідження. Оцінити вплив мельдонію на ліпідний обмін, показники ехокардіографії (Ехо-КГ) у комплексному лікуванні хворих на стабільні варіанти ішемічної хвороби серця зі супутньою артеріальною гіпертензією.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 66 хворих (6 – жінок, 60 – чоловіків, вік $53,3 \pm 7,5$ року) із діагнозами «ІХС: стабільна стенокардія навантаження, II-III функціональний клас (ФК); хронічна серцева недостатність (ХСН): I-IIA стадія; ФК II-III», із яких у 40 хворих – із супутніми «АГ: II-III стадія, 2-го ступеня, ризик III (високий); ХСН I-IIA стадія; ФК II-III». Усіх обстежено на базі відділу інфаркту міокарда № 2 Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру з 2018 по 2020 роки.

Критерії включення: вік 45–61 рік; наявність стабільної ІХС, діагноз якої підтверджено згідно з Наказом МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», із перенесеним протягом року до включення в дослідження, але не раніше ніж за шість місяців до його початку, інфарктом міокарда (ІМ), під час лікування якого проводили реваскуляризацію міокарда з використанням перкутанних коронарних втручань – балонної ангіопластики та стентування інфарктзалежних вінцевих артерій.

Критерії виключення: гемодинамічно значимі порушення ритму та провідності; гострий коронарний синдром у анамнезі раніше ніж за шість місяців до

початку дослідження; цукровий діабет (ЦД) або порушена толерантність до глюкози; хронічна ниркова, печінкова і дихальна недостатність.

Хворих поділено на дві групи по 40 і 26 відповідно. Перша група включала осіб зі стабільними варіантами ІХС та супутньою АГ, друга – без супутньої АГ.

Кожну з двох груп хворих поділили на дві підгрупи. До першої увійшли хворі, яким як доповнення до базового лікування був призначений мельдоній дозою 750,0 мг/д (таблетки пролонгованої дії «Тризипін Лонг» 750,0 мг, ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна) упродовж шести місяців (20 хворих першої групи зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ та 14 хворих другої групи – зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ). Другу підгрупу сформували з хворих, яким призначали лише базове антиангінальне, дезагрегантне, гіполіпідемічне лікування (20 хворих першої групи зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ та 12 хворих другої групи – зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ).

Ліпідний спектр крові оцінювали за показниками тригліцеридів (ТГ), загального холестеролу (ЗХ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестеролу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) в сироватці крові за допомогою реактивів фірми BIO-LACHEMA-TEST (Чехія) за поданими інструкціями. Індекс атерогенності (ІА) визначали за формулою:

$$IA = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ.$$

Показники серцевої гемодинаміки визначали методом Ехо-КГ, що дало змогу отримати інформацію про структурно-анатомічний стан серця (клапанний апарат, розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, внутрішньосерцеві шунти, наявність аневризми, стан перикарда) та функціональні характеристики (систолична і діастолічна функції шлуночків, регіонарна скоротливість лівого шлуночка (ЛШ), функція клапанів, тиск у легеневій артерії) за допомогою ехокардіографа Aplio 400 (Canon) із секторальними датчиками 2,5 і 3,5 МГц в М- і В-режимах відповідно до стандартної методики.

Систоличну функцію ЛШ оцінювали, визначивши фракцію викиду (ФВ) за стандартною методикою [14]. Оцінювали показники ремоделювання, кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ. Також оцінювали кінцево-систоличний об'єм і розмір (КСО, КСР відповідно) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ в систолу та діастолу.

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою, рекомендованою Американським товариством із ехокардіографії (ASE), у грамах:

$$ММЛШ = 0,8 \times \{1,04[(КДР + ТЗСд + ТМШПд)^3 - КДР^3]\} + 0,6,$$

де ТЗСд і ТМШПд – кінцево-систолична товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки ЛШ відповідно; КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) обчислювали за формулою:

$$IMM (г/м^2) = ММЛШ/ППТ,$$

де ММЛШ – маса міокарда ЛШ, г; ППТ – площа поверхні тіла, м².

Тиск у легеневій артерії (ЛА) визначали непрямим методом за формулою Дж. Б. Хікама:

$$Pm = A/3 + Pd,$$

де Pm – середній динамічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; A – пульсовий тиск, мм рт. ст.; Pd – мінімальний або діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 і пакета статистичних функцій програми Microsoft-Excel на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу.

Отримані в дослідженні кількісні показники спершу перевірили на тип їх розподілу за методом А. М. Колмогорова – М. В. Смирнова і Х. Лілефорса (A. N. Kolmogorov – N. V. Smirnov & H. Lilliefors test for normality) та W-тестом С. С. Шапіро – М. Вілка (S. S. Shapiro – M. Wilk's W test). Оскільки всі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для подання мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U-критерій Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (H. B. Mann – D. R. Whitney U Test), значення $p < 0,05$ оцінювали вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ (табл. 1), яким як доповнення до шестимісячного базового лікування додавали мельдоній, у сироватці крові достовірно знизилася концентрація ЗХ з 5,07 до 4,34 ммоль/л, ЛПНЩ – з 2,07 до 1,70 ммоль/л. Також вдалося досягти зниження ІА з 3,60 до 2,90.

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідогрामी у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця і супутньою артеріальною гіпертензією, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього

Показники (референтні значення)	Підгрупа	До лікування Me (LQ-UQ)	Тривалість лікування	
			1 місяць Me (LQ-UQ)	6 місяців Me (LQ-UQ)
1	2	3	4	5
ЗХ, ммоль/л (2,80–4,50 ммоль/л)	Перша (базове лікування (БЛ) + мельдоній), n = 20	5,07 (3,70–6,10)	5,01 (3,60–6,2) $p > 0,05$ $\Delta -1,1 \%$	4,34 (3,10–5,8) $p < 0,05$ $\Delta -14,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	4,53 (3,20–5,90)	4,48 (3,20–5,90) $p > 0,05$ $\Delta -1,1 \%$	4,18 (3,10–5,70) $p > 0,05$ $\Delta -7,7 \%$

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
ТГ, ммоль/л ($<1,70$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,73 (1,40– 2,50)	1,65 (1,30– 2,30) $p > 0,05$ $\Delta -4,6 \%$	1,37 (1,20– 1,90) $p > 0,05$ $\Delta -20,8 \%$
	Друга (БЛ), n=20	1,70 (1,30– 2,40)	1,63 (1,30– 2,40) $p > 0,05$ $\Delta -4,1 \%$	1,43 (1,20– 2,10) $p > 0,05$ $\Delta -15,8 \%$
ЛПНЩ, ммоль/л ($<1,80$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	2,07 (1,60– 2,60)	1,92 (1,60– 2,50) $p > 0,05$ $\Delta -7,2 \%$	1,70 (1,50– 2,20) $p < 0,05$ $\Delta -17,9 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,93 (1,40– 2,20)	1,88 (1,50– 2,20) $p > 0,05$ $\Delta -2,6 \%$	1,67 (1,20– 2,10) $p < 0,05$ $\Delta -13,4 \%$
ЛПВЩ, ммоль/л ($>1,00$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,08 (0,70– 1,30)	1,11 (0,80– 1,30) $p > 0,05$ $\Delta 2,8 \%$	1,16 (0,80– 1,30) $p > 0,05$ $\Delta 7,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,16 (0,8– 1,4)	1,17 (0,8– 1,4) $p > 0,05$ $\Delta 0,8 \%$	1,21 (0,8– 1,4) $p < 0,05$ $\Delta 4,3 \%$
ІА (2,00– 3,00)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	3,60 (2,80– 4,60)	3,40 (2,70– 4,30) $p > 0,05$ $\Delta -5,5 \%$	2,90 (2,40– 3,80) $p < 0,05$ $\Delta -19,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	3,10 (2,60– 4,60)	2,90 (2,30– 4,20) $p > 0,05$ $\Delta -6,4 \%$	2,70 (2,30– 4,00) $p > 0,05$ $\Delta -12,9 \%$

Примітки: p – достовірність відмінностей із показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ, яким проводили лише базове лікування, у сироватці крові достовірно знизилася концентрація ЛПНЩ – з 1,93 до 1,67 ммоль/л, а також підвищилася концентрація ЛПВЩ – з 1,16 до 1,21 ммоль/л.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ (табл. 2), що їм як доповнення до шести-місячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знизилася концентрація ЗХ в сироватці крові з 4,18 до 3,93 ммоль/л, ЛПНЩ – з 1,62 до 1,19 ммоль/л, ІА – з 2,60 до 2,30 і збільшилася концентрація ЛПВЩ у сироватці крові з 1,18 до 1,37 ммоль/л.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ, яким проводили лише базове лікування, значних змін цих показників не фіксували.

Такі ж результати отримували інші дослідники в клінічних дослідженнях, присвячених вивченню ефекту мельдонію на метаболізм ліпідів. Так, доведено, що використання мельдонію в комбінованому лікуванні хворих на ІХС з ХСН та коморбідним ЦД позитивно впливає на показники ліпідного обміну, достовірно знижуючи концентрацію ТГ і ЗХ в сироватці крові [6, 8]. У нашому дослідженні в дослідних групах фіксували достовірне зниження кон-

центрації атерогенних ЗХ та ЛПНЩ в сироватці крові, проте без істотних змін ТГ. У згаданих дослідженнях виявлено здатність мельдонію знижувати ступінь вираженості інсулінорезистентності, що також застосовне у клінічній практиці лікування серцево-судинних ускладнень хворих на ЦД [12].

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідограми у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця без супутньої артеріальної гіпертензії, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього

Показники (референтні значення)	Підгрупа	До лікування Ме (LQ– UQ)	Тривалість лікування	
			1 місяць Ме (LQ– UQ)	6 місяців Ме (LQ– UQ)
ЗХ, ммоль/л (2,80–4,50 ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	4,18 (3,40– 5,30)	4,02 (3,10– 5,10) $p > 0,05$ $\Delta -3,8 \%$	3,93 (3,10– 4,90) $p < 0,05$ $\Delta -5,9 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	4,78 (3,60– 5,90)	4,55 (3,40– 5,60) $p > 0,05$ $\Delta -4,8 \%$	4,31 (3,30– 5,10) $p > 0,05$ $\Delta -9,8 \%$
ТГ, ммоль/л ($<1,70$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,18 (1,00– 1,60)	1,11 (0,80– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -5,9 \%$	0,93 (0,80– 1,50) $p > 0,05$ $\Delta -21,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	1,48 (1,10– 1,70)	1,40 (1,10– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -5,4 \%$	1,27 (1,00– 1,60) $p > 0,05$ $\Delta -14,1 \%$
ЛПНЩ, ммоль/л ($<1,80$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,62 (1,20– 2,20)	1,45 (1,10– 2,20) $p > 0,05$ $\Delta -10,4 \%$	1,19 (1,00– 2,10) $p < 0,05$ $\Delta -26,5 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	2,21 (1,40– 2,90)	2,12 (1,30– 2,80) $p > 0,05$ $\Delta -4,1 \%$	1,70 (1,30– 2,50) $p > 0,05$ $\Delta -23,1 \%$
ЛПВЩ, ммоль/л ($>1,00$ ммоль/л)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,18 (0,80– 1,30)	1,22 (0,80– 1,40) $p > 0,05$ $\Delta 3,3 \%$	1,37 (0,90– 1,50) $p < 0,05$ $\Delta 16,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	1,32 (0,90– 1,50)	1,34 (0,90– 1,70) $p > 0,05$ $\Delta 1,5 \%$	1,37 (0,90– 1,80) $p > 0,05$ $\Delta 3,8 \%$
ІА (2,00– 3,00)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	2,60 (2,10– 3,60)	2,40 (2,00– 3,50) $p > 0,05$ $\Delta -7,6 \%$	2,30 (1,85– 3,15) $p < 0,05$ $\Delta -11,5 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	2,80 (2,30– 3,60)	2,50 (2,20– 3,10) $p > 0,05$ $\Delta -10,7 \%$	2,50 (2,10– 3,10) $p > 0,05$ $\Delta -10,7 \%$

Примітки: p – достовірність відмінностей із показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

Позитивний вплив мельдонію на ліпідний обмін є його плейотропним ефектом. Однак основний його ефект зумовлений зменшенням витрат кисню в організмі. Мельдоній забезпечує ішемічне preconditionування за рахунок зниження швидкості трансмембранного транспорту ВЖК, ацил-СоА і ацилкарнітину в клітини, зменшення споживання кисню, уповільнення β -окиснення ВЖК та підвищення швидкості біосинтезу γ -бутиробетайну; він індукує біосинтез NO в ендотелії кровоносних судин, зменшуючи опір периферійних кровоносних судин і агрегацію тромбоцитів, підвищуючи еластичність мембран еритроцитів; сприяє мінімізації метаболічного ацидозу, що виникає в результаті активації анаеробного гліколізу і нагромадження молочної кислоти. Саме тому побутує думка, що застосування р-FOX-інгібіторів блокує парціальне окиснення ВЖК та безпосередньо впливає на метаболізм ішемізованого міокарда, дозволяючи зменшити вираженість метаболічних порушень, які лежать в основі дестабілізації ІХС [9].

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ (табл. 3), що їм як доповнення до шестимісячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знижується ІММЛШ – з 109,10 до 91,20 г/м², зменшується КСР – з 4,01 до 3,70 см, знижується тиск в ЛА – з 28,90 до 25,10 мм рт. ст., а також ТЗСЛШД – з 1,02 до 0,87 см і ММЛШ – з 216,90 до 181,50 г.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ під впливом шестимісячного лише базового лікування достовірно зменшився КДР – з 5,60 до 5,30 см і ММЛШ – з 230,90 до 204,60 г.

Таблиця 3

Динаміка показників ехокардіографії у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця і супутньою артеріальною гіпертензією, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього

Показники (референтні значення)	Група	До лікування Ме (LQ–UQ)	Після шести місяців лікування Ме (LQ–UQ)
1	2	3	4
КДО, мл (110,00–145,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	156,50 (135,50–166,50) $p > 0,05^*$	145,80 (130,50–154,00) $p > 0,05$ $\Delta -6,8 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	142,20 (127,00–154,00) $p > 0,05^*$	132,90 (121,50–139,00) $p > 0,05$ $\Delta -6,5 \%$
КСО, мл (45,00–75,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	70,60 (62,00–79,00) $p > 0,05^*$	64,50 (56,00–70,00) $p > 0,05$ $\Delta -8,6 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	78,60 (66,00–79,00) $p > 0,05^*$	71,80 (61,00–72,50) $p > 0,05$ $\Delta -8,6 \%$

1	2	3	4
КДР, см (3,70–5,60 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	5,40 (5,20–5,60) $p > 0,05^*$	5,30 (5,10–5,45) $p > 0,05$ $\Delta -1,9 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	5,60 (5,30–5,80) $p > 0,05^*$	5,30 (5,10–5,45) $p < 0,05$ $\Delta -5,3 \%$
КСР, см (3,10–4,30 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	4,01 (3,80–4,20) $p > 0,05^*$	3,70 (3,45–4,00) $p < 0,05$ $\Delta -7,7 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	4,20 (3,90–4,20) $p > 0,05^*$	3,90 (3,65–4,00) $p > 0,05$ $\Delta -7,1 \%$
ТМШПс, см (0,80 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,12 (0,97–1,20) $p > 0,05$	1,04 (0,96–1,14) $p > 0,05$ $\Delta -7,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,07 (1,00–1,20) $p > 0,05^*$	1,00 (1,00–1,12) $p > 0,05$ $\Delta -6,5 \%$
ТМШПд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,04 (0,90–1,20) $p > 0,05^*$	0,97 (0,90–1,02) $p > 0,05$ $\Delta -6,7 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,02 (0,92–1,10) $p > 0,05^*$	0,97 (0,90–1,02) $p > 0,05$ $\Delta -4,9 \%$
ТЗСЛШс, см (0,80–1,20 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,09 (1,00–1,20) $p > 0,05^*$	1,00 (0,96–1,04) $p > 0,05$ $\Delta -8,3 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,12 (0,97–1,27) $p > 0,05^*$	1,06 (1,00–1,17) $p > 0,05$ $\Delta -5,3 \%$
ТЗСЛШД, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	1,02 (0,93–1,09) $p > 0,05^*$	0,87 (0,81–0,91) $p < 0,05$ $\Delta -14,7 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	1,04 (0,92–1,14) $p > 0,05^*$	1,04 (0,92–1,14) $p > 0,05$ $\Delta 0 \%$
ФВ, % (55–75 %)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	49,70 (48,00–52,00) $p > 0,05^*$	51,70 (47,90–55,10) $p > 0,05$ $\Delta 4,0 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	49,30 (48,00–52,00) $p > 0,05^*$	51,10 (48,30–54,60) $p > 0,05$ $\Delta 3,6 \%$
Тиск в ЛА, мм рт. ст. (<25 мм рт. ст.)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	28,90 (26,50–31,50) $p > 0,05^*$	25,10 (23,00–26,50) $p < 0,05$ $\Delta -13,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	31,60 (27,00–33,80) $p > 0,05^*$	29,30 (23,50–32,00) $p > 0,05$ $\Delta -7,3 \%$

Закінчення табл. 3

1	2	3	4
ІММЛШ, г/м ² (50,00–102,00 г/м ²)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	109,10 (97,50–120,00) $p > 0,05^*$	91,20 (76,50–105,90) $p < 0,05$ $\Delta -16,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	113,60 (99,70–126,20) $p > 0,05^*$	100,70 (88,10–113,70) $p > 0,05$ $\Delta -11,3 \%$
ММЛШ, г (96,00–200,00 г)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 20	216,90 (195,80–230,80) $p > 0,05^*$	181,50 (151,20–209,40) $p < 0,05$ $\Delta -16,3 \%$
	Друга (БЛ), n = 20	230,90 (204,30–242,10) $p > 0,05^*$	204,60 (178,70–218,30) $p < 0,05$ $\Delta -11,4 \%$

Примітки: * – з чим порівнювали; p – достовірність відмінностей із показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

У хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ (табл. 4), що їм як доповнення до шести-місячного базового лікування додавали мельдоній, достовірно знижувалися показники ММЛШ – з 232,20 до 183,90 г та ІММЛШ – з 121,50 до 96,40 г/м².

У хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ під впливом шестимісячного лише базового лікування достовірно зменшилася ТЗСЛШс – з 1,11 до 1,00 см.

Таблиця 4

Динаміка показників ехокардіографії у хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця без супутньої артеріальної гіпертензії, що їм як доповнення до базового лікування призначали мельдоній та без нього

Показники (референтні значення)	Група	До лікування Ме (LQ-UQ)	Після шести місяців лікування Ме (LQ-UQ)
1	2	3	4
КДО, мл (110,00–145,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	157,20 (124,00–167,00)	145,10 (120,00–168,50) $p > 0,05$ $\Delta -7,6 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	138,80 (130,00–147,00)	136,10 (128,00–143,00) $p > 0,05$ $\Delta -1,9 \%$
КСО, мл (45,00–75,00 мл)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	82,16 (71,00–93,00)	75,00 (56,50–91,00) $p > 0,05$ $\Delta -8,7 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	68,60 (62,00–79,00)	67,30 (55,00–76,00) $p > 0,05$ $\Delta -1,9 \%$

Продовження табл. 4

1	2	3	4
КДР, см (3,70–5,60 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	5,60 (5,05–6,10)	5,20 (4,75–5,70) $p > 0,05$ $\Delta -7,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	5,30 (5,10–5,50)	5,20 (5,10–5,40) $p > 0,05$ $\Delta -1,9 \%$
КСР, см (3,10–4,30 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	4,20 (3,70–4,60)	3,90 (3,50–4,25) $p > 0,05$ $\Delta -7,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	3,90 (3,70–4,20)	3,80 (3,60–4,00) $p > 0,05$ $\Delta -2,6 \%$
ТМШПс, см (0,80 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,11 (0,85–1,31)	1,02 (0,80–1,22) $p > 0,05$ $\Delta -8,1 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	0,99 (0,82–1,15)	0,95 (0,80–1,10) $p > 0,05$ $\Delta -4,0 \%$
ТМШПд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,02 (0,88–1,19)	0,93 (0,80–1,09) $p > 0,05$ $\Delta -8,8 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	0,94 (0,82–1,06)	0,90 (0,80–0,98) $p > 0,05$ $\Delta -4,2 \%$
ТЗСЛШс, см (0,80–1,20 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,11 (0,98–1,25)	1,00 (0,88–1,10) $p > 0,05$ $\Delta -9,9 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	1,11 (1,00–1,20)	1,00 (0,98–1,07) $p < 0,05$ $\Delta -9,9 \%$
ТЗСЛШд, см (0,60–1,00 см)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	1,07 (0,91–1,23)	0,97 (0,86–1,13) $p > 0,05$ $\Delta -9,3 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	0,99 (0,91–1,08)	0,95 (0,91–1,01) $p > 0,05$ $\Delta -4,0 \%$
ФВ, % (55–75 %)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	47,30 (44,00–51,00)	49,40 (45,40–53,60) $p > 0,05$ $\Delta 4,4 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	49,90 (48,00–52,00)	50,50 (46,85–57,00) $p > 0,05$ $\Delta 1,2 \%$
Тиск в ЛА, мм рт. ст. (<25 мм рт. ст.)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	35,20 (27,50–41,75)	31,10 (24,00–37,00) $p > 0,05$ $\Delta -11,6 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	27,40 (24,80–32,00)	26,80 (24,00–31,00) $p > 0,05$ $\Delta -2,2 \%$

Закінчення табл. 4

1	2	3	4
ІММЛШ, г/м ² (50,00–102,00 г/м ²)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	121,50 (104,67– 141,19)	96,40(78,75– 113,24) $p < 0,05$ $\Delta -20,6 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	99,60 (89,60– 107,09)	89,80 (82,27– 96,65) $p > 0,05$ $\Delta -9,8 \%$
ММЛШ, г (96,00– 200,00 г)	Перша (БЛ + мельдоній), n = 14	232,20 (204,33– 258,95)	183,90 (159,82– 216,43) $p < 0,05$ $\Delta -20,8 \%$
	Друга (БЛ), n = 12	216,90 (196,71– 242,10)	177,40 (172,30– 189,00) $p > 0,05$ $\Delta -18,2 \%$

Примітки: p – достовірність відмінностей з показниками до лікування; Δ – приріст або зменшення (-) показника під час лікування, у відсотках до показників до початку лікування.

Подібні результати вдалося отримати іншим дослідникам у клінічних дослідженнях, присвячених вивченню ефекту мельдонію. Так, доведено, що в результаті використання мельдонію в комбінованому лікуванні хворих зі стабільними варіантами ІХС і ХСН упродовж двох тижнів достовірно зменшилися

КДР, ІММЛШ та розміри лівого передсердя, а також зросла ФВ ЛШ [5]. Недостовірність деяких результатів у вказаному дослідженні зумовлена, ймовірно, нетривалим застосуванням мельдонію. У нашому випадку достовірні зміни вдалося зафіксувати лише після шести місяців додаткового його застосування.

Висновки. У групі хворих зі стабільними варіантами ІХС і супутньою АГ за умови додавання до базового лікування мельдонію упродовж шести місяців ми зафіксували зниження показників ЗХ, ЛПНЦ і ІА. Також достовірно знизились показники ТЗСЛШд, тиск в ЛА, ІММЛШ та ММЛШ. У групі хворих, яким призначали лише базове лікування, достовірно знижувались показники ЛПНЦ, КДР, ММЛШ і збільшувалась концентрація ЛПВЩ. У групі хворих зі стабільними варіантами ІХС без супутньої АГ фіксували зниження показників ЗХ, ЛПНЦ, ІА та підвищення ЛПВЩ, тобто у групі хворих зі стабільними варіантами ІХС без АГ дещо більш виражений позитивний антиатеросклерозний лікувальний ефект. Також достовірно знизились показники ІММЛШ і ММЛШ. Без додаткового застосування мельдонію у цій групі спостерігалось лише зниження ТЗСЛШс.

Отже, доцільно використовувати мельдоній у комплексному лікуванні хворих зі стабільними варіантами ішемічної хвороби серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії.

Список літератури

- Ганзюк ВА. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: Національний та регіональний аспекти. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014;60(2):74–78 (Hanziuk VA. Dynamics of morbidity and prevalence of diseases of the circulatory system among the population of Ukraine at the present stage: National and regional aspects. Bulletin of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine. 2014;60(2):74–78). (Ukrainian)
- Кошеля ІІ, Скрип ВВ. Епідеміологія ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда в Закарпатській області. Україна. Здоров'я нації. 2019;3(56):51–54 (Koshelia II, Skryp VV. Epidemiology of coronary heart disease and myocardial infarction in the Transcarpathian region. Ukraine. Health of the Nation. 2019;3(56):51–54). (Ukrainian)
- Михин ВП, Тюриков ПЮ. Противоишемическая и антиоксидантная активность мельдония у больных ИБС со стабильной стенокардией. Медицинский Совет. 2016;13:56–60 (Mikhin VP, Tyurikov PYu. Anti-ischemic and antioxidant activity of meldonium in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris. Medical Advice. 2016;13:56–60). (Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-13-56-60>
- Савина НМ. Возможности применения миокардиального цитопротектора тиотриазолина в кардиологической практике. Кардиология. 2016;56(1):86–92 (Savina NM. Possibilities of using the myocardial cytoprotector thiotriazoline in cardiological practice. Cardiology. 2016;56(1):86–92). (Russian) <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.1.86-92>
- Стаценко МЕ, Шилина НН, Туркина СВ. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. Терапевтический архив. 2014;86(4):30–35 (Statsenko ME, Shilina NN, Turkina SV. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early postinfarction period. Therapeutic Archive. 2014;86(4):30–35). (Russian)
- Стаценко МЕ, Туркина СВ, Фабрицкая СВ, Тыщенко ИА, Полетаева ЛВ. Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях коморбидности. Медицинский Совет. 2017;5:20–22 (Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Tyshchenko IA, Poletayeva LV. The efficacy of meldonium in patients with chronic heart failure of ischemic etiology in conditions of comorbidity. Medical Council. 2017;5:20–22). (Russian) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-20-22>
- Aronow W, Frishman W. Contemporary drug treatment of hypertension: focus on recent guidelines. Drugs. 2018;78(5):567–576. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0887-5>
- Babinets LS, Melnyk NA, Kryskiv OI, Korylchuk NI, Nadkevich AL. Metabolic therapy in the complex treatment of chronic pancreatitis with stable coronary artery disease. Wiad Lek. 2020;73(11):2494–2497. <https://doi.org/10.36740/WLek202011128>
- D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: from physiological response to injury factor. Oxid Med Cell Longev. 2020;5732956. <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>
- Dambrova M, Makrecka-Kuka M, Vilskersts R, Makarova E, Kuka J, Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Res. 2016;113(PtB):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>

11. ncalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc Pharm.* 2018;100:1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
12. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1404-1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the american society of echocardiography and the european association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
15. Lyamina NP, Razborov IB, Karpov ES. Clinical and economic aspects of meldonium as part of physical rehabilitation programs in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary interventions. *Kardiologiia.* 2016;56(8):13-18. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.8.13-18>
16. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232-3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>

Стаття надійшла до редакції журналу 02.09.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

Вплив мельдонію на ліпідний спектр крові та параметри ехокардіографії у хворих на ішемічну хворобу серця з і без супутньої артеріальної гіпертензії

Д. А. Волинський

Вступ. Застосування мельдонію, який має антиоксидантні властивості, позитивно впливає на вивільнення NO та володіє ліпідознижувальним ефектом, є перспективним у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ).

Мета. Оцінити вплив мельдонію на ліпідний обмін, динаміку ехокардіографії у складі комплексного лікування у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією навантаження і супутньою АГ.

Матеріали й методи. Оцінювали показники тригліцеридів, загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїдів високої щільності, холестеролу ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові, індекс атерогенності. Показники серцевої гемодинаміки визначали методом ехокардіографії з оцінкою кінцевого систолічного і діастолічного об'єму та розмірів, товщини міжшлуночкової перегородки й задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), фракції викиду ЛШ, тиску в легеневій артерії, маси міокарда ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ.

Результати. Додаткове застосування мельдонію в комплексному лікуванні через шість місяців сприяло зниженню ключових показників ліпідограми, а також позитивно впливало на геометрію серця.

Висновки. Доцільно використовувати мельдоній у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією навантаження і супутньою артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, мельдоній, ехокардіографія, ліпідний спектр крові.

Influence of Meldonium on Blood Lipid Spectrum and Echocardiography Parameters in Patients with Coronary Heart Disease with or without Concomitant Arterial Hypertension

D. Volynskyi

Introduction. Coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of high mortality, disability and reduced quality of life for patients in both Europe and Ukraine. Contemporary drug therapy of coronary heart disease in combination with arterial hypertension (AH) does not always achieve a satisfactory therapeutic effect. The use of

meldonium, which has antioxidant properties, has a positive effect on NO release and has a lipid-lowering effect is promising for patients with AH.

The aim of the study. To evaluate the influence of meldonium on lipid metabolism and echocardiography parameters in combination therapy in patients with CHD with stable angina and concomitant AH.

Materials and methods. We examined 66 patients with CHD, stable angina pectoris II-III functional class, 40 of them with concomitant AH stage II-III. Patients were divided into 2 groups of 40 and 26 patients, respectively. The first group included patients with CHD and concomitant AH, the second - without pre-existing hypertension. Each of the groups was further divided into 2 subgroups:

1) Patients who were prescribed meldonium at a dose of 750.0 mg/d for 6 months in addition to the basic therapy of the underlying disease (n = 20 for CHD + AH and n = 14 for CHD without hypertension).

2) Patients who continued basic antianginal, disaggregating, hypolipidemic therapy (n = 20 for CHD + AH and n = 12 for CHD without hypertension).

Serum levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol were assessed. Indicators of cardiac hemodynamics were determined by echocardiography with assessment of left ventricular end systolic and diastolic volumes and diameters (LVESV, LVEDV, LVESD, LVEDD respectively), the thickness of the interventricular septum and posterior wall of the left ventricle (IVST, LVPWT respectively), pulmonary artery pressure (PAP), LV myocardial mass (LVM) and LV myocardial mass index (LVMI).

Results. The use of meldonium for 6 months in patients with CHD and concomitant AH led to a decrease in the concentration of total cholesterol from 5.07 to 4.34 mmol/l and LDL from 2.07 to 1.70 mmol/l. In the group of patients without concomitant hypertension there was a decrease in the concentration of total cholesterol from 4.80 to 3.93 mmol/l, LDL from 1.62 to 1.18 mmol/l and an increase in HDL from 1.18 to 1.37 mmol/l. At 6-month administration of meldonium as a part of combination therapy of patients with CHD with concomitant AH, there is a decrease in LVM from 216.90 g to 181.50 g and LVMI from 109.10 g/m² up to 91.20 g/m². In patients without concomitant hypertension, a decrease in LVM from 232.20 g to 183.90 g and LVMI from 121.50 g/m² to 96.40 g/m² was observed.

Conclusions. Our study showed that meldonium has a positive effect on lipid metabolism and echocardiography. In the group of patients with coronary heart disease and concomitant hypertension on the background of additional use of meldonium for six months, we registered a decrease in TC, LDL and AI. LVPWT, PAP, LVM and LVMI also significantly decreased. In the group of patients with coronary heart disease without concomitant hypertension, we registered a decrease in TC, LDL, AI and an increase in HDL. LVM and LVMI also decreased significantly. Therefore, we consider it appropriate to use meldonium in the complex treatment of patients with coronary heart disease with stable angina and concomitant hypertension.

Keywords: coronary heart disease, arterial hypertension, meldonium, echocardiography, blood lipid spectrum.

Відомості про автора

Волинський Денис Андрійович; Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2); асистент кафедри; +38(066)825-49-15; denys_volynskiy@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4849-8197>



**Б. Г. Панарін¹, О. О. Абрагамович²,
У. О. Абрагамович², О. П. Фаюра²,
Р. Б. Іваночко², М. О. Завадка³**

¹ Львівський державний університет фізичної культури імені Ів. Боберського

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

³ Мережа медичних оптик «Optometrist»

Ванна для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок; методики використання

Вступ. У відновному лікуванні, в систему якого входять медична реабілітація і фізична терапія, ефективність лікування хвороб опорно-рухового апарату великою мірою визначається застосуванням тракційних і кінезотерапевтичних методів [1, 3, 4]. Тракція в динамічному режимі – кінезотракція – новий напрям, в якому поєднуються процедура витягнення та рухова діяльність, захищений патентами України. Сучасні тракційні системи комп'ютеризовані, обладнані мікропроцесорами в поєднанні з вібраційним, масажувальним, тепловим та іншими впливами на організм [13, 15].

Відповідно до положення тіла, середовища виконання процедури розрізняють горизонтальне, вертикальне, сухе, підводне витягнення. За рахунок вибору потрібного кута витягнення, точки, до якої прикладається сила тяги, досягається локальний вплив на потрібний відділ опорно-рухового апарату [6].

Підводна горизонтальна і вертикальна тракція – дієвий, ефективний напрям лікування хвороб опорно-рухового апарату, із додатковим сприятливим впливом водного середовища, зокрема, завдяки зниженню тонуусу поперечної мускулатури опосередкованим впливом на пропріорецептори, релаксації напружених м'язів, зменшенню больового синдрому. Зв'язки, сухожилля набувають більшої еластичності, поліпшуються загальний і локальний кровообіг та лімфодренаж. Перебування у водному середовищі допомагає нейтралізувати гравітаційний вплив на організм, унаслідок чого створюються умови для рухової активності глибоких м'язів третього шару «м'язового корсета» хребта, які забезпечують утримання сегментів кожного його відділу в фізіологічно нормальному положенні, функцію яких на суші акумулюють більш потужні м'язи першого і другого шарів «м'язового корсета», щоб подолати зростаюче наван-

таження, що призводить до атрофії глибоких м'язів за умов гіподинамії. Функціональне відновлення рухових функцій суглобів у водному середовищі дає добрий результат у коротший термін [1, 2].

Тракційне лікування хребта в динамічному режимі відіграє важливу роль у лікуванні опорно-рухового апарату, позаяк більш ефективне, ніж статичне, тому важливо розуміти будову, механізми роботи й особливості використовуваних конструкцій, зокрема й розробленої нами ванни.

Мета дослідження. Ознайомити з конструкцією ванни для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, методиками її застосування.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізів, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень, присвячених конструкціям ванн для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, методикам їх застосування. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: кінезотракція, опорно-руховий апарат, підводне горизонтальне лікування хребта, витягнення, тракційна система. Відібрано й проаналізовано 22 джерела англійською та українською мовами, у яких висвітлено цю проблему. Використано опис ванни для підводного горизонтального полісегментарного тракційного лікування в динамічному режимі уражень хребта й нижніх кінцівок (Свідчення про реєстрацію авторського права на науковий твір № 99985, 25.10.2020 р.).

Результати дослідження та їх обговорення. Сьогорні підводне витягнення зазвичай здійснюється в лікувальних басейнах або в спеціальних ваннах (рис. 1).

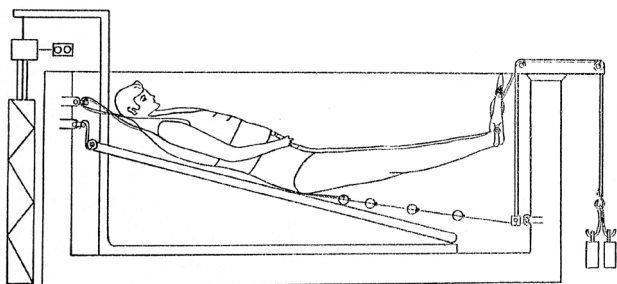


Рис. 1. Пристрій для підводного горизонтального витягнення хребта.

Авторське свідоцтво № 668680, А61Н 33/100.

Ванна для підводного горизонтального витягнення хребта, яка має деякі конструктивні відмінності, складається з ванни, розміщеного в ній нахилоного щита, змонтованого на рамі, механізмів витягнення (троси, вантажі, блоки, електропривід, елементи кріплення у вигляді нагрудного ліфа і пояса).

Хворого з закріпленими на ньому нагрудним ліфом і тазовим поясом розміщують у ванні з водою (температура 35,0–36,0 °С) на нахилоному щиті. Лямки нагрудного ліфа фіксують на опорі, стопи ніг підвішують на лямках на протилежній стінці ванни, до тазового пояса через трособлокову систему прикріплюють вантаж, після чого нахилений щит опускається на раму і відбувається витягнення з кіфозуванням. Після завершення процедури вмикають електродвигун підіймального механізму рами, на якій розташований щит, і хворого піднімають у положення над водою. Ця конструкція призначена для забезпечення розтягнення зв'язково-м'язової системи хребта, усунення защемлення міжхребцевих дисків.

Витягнення хребта в положенні розслаблення на щиті за В. В. Мартиновим (Авторське свідоцтво СРСР № 902144, А61Н 33/00) зображено на рис. 2 [5].

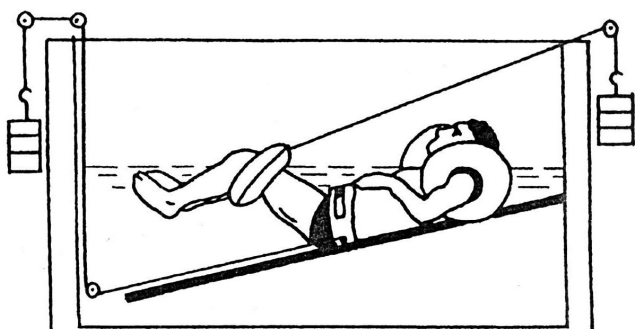


Рис. 2. Витягнення хребта за В. В. Мартиновим.

Плечовий пояс верхніх кінцівок хворого фіксують еластичними гумовими кругами. Тазовий пояс із навантажувальним механізмом закріплюють на хворому трособлоковою системою. За допомогою гумового круга та трособлокової системи з вантажем, що міститься на протилежній стінці ванни, ноги розміщують у зігнутому положенні, стегна – під кутом

60–160° щодо тулуба. Конструкція використовується для лікування хворих з іррадіацією болю в нижні кінцівки, ураженням міжхребцевих дисків на рівні L4, 5 і S1, також за наявності у них спондилолітезу, дископатій.

Проте існуючі ванни призначені для тракційного лікування лише в статичному режимі. А для лікування уражень опорно-рухового апарату загалом або його частин важливо з'ясувати режим роботи ванн, вид навантажень, що визначаються їх різною морфологічною структурою, функціональним призначенням і реакцією на фізичне навантаження. Так, кісткова і волокниста сполучна тканини, що входять у структуру органів, не чутливі до статичного режиму навантаження. Хребет містить значну кількість хрящової тканини, яка не кровопостачається, її живлення здійснюється за рахунок дифузії, що ефективна за механічного впливу на хрящову тканину під час рухової діяльності [14, 16]. Тому саме динамічний режим фракційного лікування краще стимулює роботу м'язової, кровоносної систем, створює умови для поліпшення функціонального стану, регенерації м'язової, кісткової і хрящової тканини, стимулює утворення її еластичності сполучної тканини [10, 20, 22]. Також рухова діяльність сприяє інтенсифікації синтезу колагену в сухожиллях [11, 19], а силове навантаження спонукає до збільшення концентрації мінералів у кістковій тканині [18], утворення колагену в зв'язках і сполучнотканинних оболонках м'язів [12, 17].

Конструкцію, в якій поєднуються процедура витягнення з руховою діяльністю, – «Пристрій для підводного горизонтального витягнення хребта в динамічному режимі» (Патент України № 48297, А61Н 1/02. А61Н 33/00, 2002 рік) – представлено на рис. 3 [9].

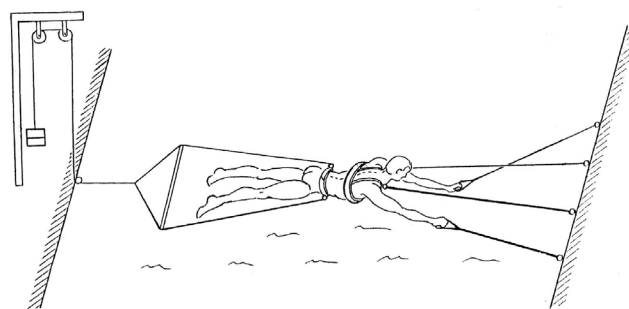


Рис. 3. Пристрій для підводного горизонтального витягнення хребта.

Конструкція містить нагрудний ліф (пояс), закріплений на хворому та прикріплений за допомогою лямок до стінки ванни, опори для рук, прикріплені за допомогою нееластичних шнурів до тієї ж стінки, тазовий пояс, який за допомогою троса і блоків сполучений із вантажем, закріпленим на протилежній стінці ванни. Згідно з методикою, хворого розміщують у воді зі закріпленими на ньому нагрудним (ліфом) і тазовим поясами так, щоб руки спиралися на опори. Вантаж, сполучений із тазовим поясом, піднімається

догори, створюючи силу тяги, яка після завершення підтягування вперед повертає хворого в початкове положення, і цикл повторюється. Процедура виконується в різних положеннях: долілиць, на спині, на боці.

Кінезотракційне лікування уражень хребта й нижніх кінцівок у компактних умовах стало можливим за допомогою розробленої нами ванни для підводного полісегментарного кінезотракційного лікування (Свідцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 99985, 2020) [7] (рис. 4). Конструкція призначена для лікування хвороб опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, порушення функцій систем життєдіяльності у водному середовищі через вплив дозованих рухових і тракційних навантажень на опорно-руховий апарат і через рефлекторні зв'язки кістково-м'язової системи на внутрішні органи, системи життєдіяльності.

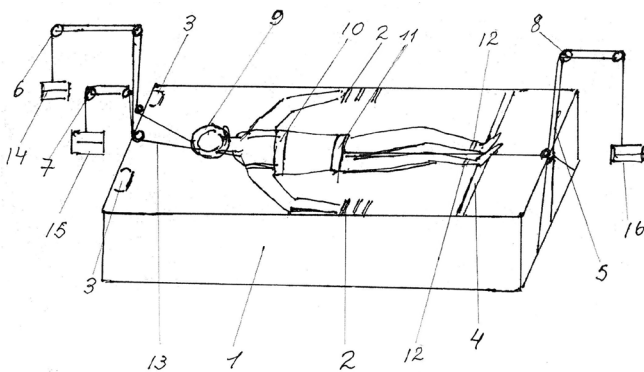


Рис. 4. Ванна для підводного полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок.

1 – ванна з водою; 2 – опори для рук; 3 – ручки; 4 – опорний майданчик для ніг; 5 – стійки; 6 – система блоків шийного відділу; 7 – система блоків грудного відділу; 8 – система блоків поперекового відділу; 9 – ремінь-підголовник; 10 – нагрудний пояс; 11 – тазовий пояс; 12 – гомілкові реміні; 13 – трос; 14, 15, 16 – вантажі.

Тракція шийного відділу хребта. Пацієнт розміщується у ванні з водою (1) в горизонтальному положенні на спині зі закріпленням на голові ремінем-підголовником (9), який з'єднаний трособлоковою системою (6) із вантажем (14). Захопивши прямими руками опори для рук (2) і згинаючи руки в ліктьових суглобах, пацієнт переміщується назад. Вантаж (14), зафіксований на опорі, піднімається догори, створюючи силу тяги, яка через ремінь-підголовник (9) подається до шийного відділу хребта. Розгинаючи руки, пацієнт переміщується вперед у попереднє положення, вантаж (14) опускається донизу на опору, витягнення припиняється, цикл завершується. Інший варіант – пацієнт тримається зігнутими руками за ручки ванни (3) і, випрямляючи руки, переміщується назад. Вантаж (14), з'єднаний трособлоковою системою (6) із ремінем-підголовником (9), закріпленим на голові пацієнта, піднімається догори, створюючи силу тяги, яка подається до шийного відділу хребта,

після чого пацієнт, згинаючи руки і пересуваючись вперед, повертається у початкове положення. Вантаж (14) опускається на опору, витягнення припиняється, цикл завершується. Навантаження регулюється масою вантажу (14), кількістю повторів за одиницю часу, тривалістю процедури.

Тракція грудного відділу хребта. Пацієнт розміщується у ванні (1) в горизонтальному положенні на спині, зі закріпленням нагрудним поясом (10), з'єднаним трособлоковою системою (7) із вантажем (15). Тримавшись прямими руками за опори для рук (2), він згинає руки в ліктьових суглобах, переміщується назад. Вантаж (15) піднімається догори, створюючи силу тяги, яка передається через нагрудний пояс (10) до грудного відділу хребта. Випрямляючи руки, пацієнт переміщується вперед, вантаж (15) опускається на опору, витягнення припиняється, цикл завершується. Навантаження регулюється масою вантажу (15), кількістю повторів за одиницю часу, тривалістю процедури. Інший варіант – пацієнт береться зігнутими в ліктьових суглобах руками за ручки (3) і, випрямляючи руки, переміщується назад. Вантаж (15) піднімається і створює силу тяги, яка передається до грудного відділу хребта.

Одноточасна тракція шийного і грудного відділів хребта. Пацієнт розміщується у ванні з водою (1) в горизонтальному положенні на спині зі закріпленням на голові ремінем-підголовником (9), з'єднаним трособлоковою системою (6) із вантажем (14) та закріпленням нагрудним поясом (10), який з'єднаний трособлоковою системою (7) із вантажем (15). Тримавшись прямими руками за опори для рук (2), згинаючи руки в ліктьових суглобах, пацієнт переміщується назад. Вантаж (14) піднімається догори, створюючи силу тяги, яка через трособлокову систему (6) і ремінь-підголовник (9) передається на шийний відділ хребта. Одноточно вантаж (15) піднімається догори, створюючи силу тяги, що через трособлокову систему (7) і нагрудний пояс (10) передається на грудний відділ хребта. Випрямляючи руки, пацієнт переміщується вперед, вантажі (14, 15) опускаються на опору, витягнення припиняється, цикл завершується. Інший варіант – пацієнт, лежачи на спині, з відведеними за голову зігнутими в ліктьових суглобах руками тримається за ручки (3), розгинаючи руки, переміщується назад. Вантажі (14, 15) піднімаються догори, створюючи силу тяги, яка подається до шийного та грудного відділів хребта. Згинаючи руки, пацієнт повертається у попереднє положення. Навантаження регулюється масою вантажів (14, 15), кількістю рухів за одиницю часу, тривалістю виконання вправ.

Тракція поперекового відділу хребта, нижніх кінцівок. Пацієнт розміщується у ванні з водою (1) в горизонтальному положенні на спині зі закріпленням тазовим поясом (11), який з'єднаний через трособлокову систему (8) із вантажем (16), і зігнутими в ліктьових суглобах руками тримається за опори для рук (2). Розгинаючи руки в ліктьових суглобах і впираючись в опори (2), пацієнт переміщується вперед. Ван-

таж (16), з'єднаний трособлоковою системою (8) із поясом (11), піднімається догори і створює силу тяги, яка передається на поперековий відділ хребта. Згинаючи руки, пацієнт переміщується назад у попереднє положення, вантаж (16) опускається вниз на опору, витягнення припиняється, цикл завершується. Нижні кінцівки виконують пасивні рухи, що сприяє посиленню рухливості суглобів. Інший варіант – пацієнт із відведеними за голову прямими руками, тримаючись за ручки (3) і згинаючи руки, переміщується вперед. Вантаж (16), з'єднаний трособлоковою системою (8) із тазовим поясом (11), піднімається догори, створює силу тяги, яка передається на поперековий відділ хребта. Витягнення нижніх кінцівок здійснюється у тому ж положенні з ременями (12), закріпленими на гомілкях, з'єднаних через трособлокову систему (8) із вантажем (16).

Зміцнення м'язів нижніх кінцівок, розробка суглобів досягається виконанням активних рухів ногами, що впираються в опорний майданчик для ніг (4), додаючи масу вантажу (16), з'єданого з тазовим поясом (11). Навантаження регулюється масою вантажу (16), кількістю рухів за одиницю часу, тривалістю виконання вправ.

Поперемінна тракція грудного та поперекового відділів хребта. Пацієнт розміщується у ванні (1) в положенні лежачи на спині зі закріпленими нагрудним (10) і тазовим поясами (11), що з'єдані з вантажами (15, 16), тримаючись зігнутими в ліктьових суглобах руками за опори (2). Вантаж (15), з'єднаний трособлоковою системою (7) з нагрудним поясом (10), у цьому положенні пацієнта, міститься вгорі (у повітрі) і створює силу тяги, яка передається на грудний відділ хребта. Вантаж (16), з'єднаний трособлоковою системою (8) із тазовим поясом (11), міститься на опорі й не створює силу тяги. Впираючись у опори (2), розгинаючи руки в ліктьових суглобах, пацієнт переміщується вперед. Вантаж (16) піднімається догори і створює силу тяги, яка передається на поперековий відділ хребта. Вантаж (15) опускається на опору і не створює силу тяги. Згинаючи і розгинаючи руки в ліктьових суглобах, пацієнт переміщується вперед–назад поперемінно, розтягуючи поперековий і грудний відділи хребта.

Навантаження регулюється масою діаметрально протилежно розташованих вантажів (15, 16), кількістю рухів за одиницю часу, тривалістю виконання вправ.

Тотальна тракція (тракція всіх відділів хребта і нижніх кінцівок). Пацієнт розміщується горизонтально на спині у ванні з водою (1) і, перебуваючи в положенні посередині між крайніми точками переміщення зі закріпленим ременем-підголовником (9), нагрудним поясом (10), тазовим поясом (11), тримається напівзігнутими в ліктьових суглобах руками за опори (2). Вантаж (14), з'єднаний трособлоковою системою (6) із ременем-підголовником (9), вантаж (15), з'єднаний трособлоковою системою (7) із нагрудним поясом (10), і вантаж (16), з'єднаний трособлоковою системою (8) із тазовим поясом (11), розташовані в безопорному положенні (в повітрі) й створюють силу тяги, яка передається на відповідні відділи хребта. Хворий, злегка розгинаючи і згинаючи руки, переміщується вперед – назад (гойдається). Під час зміни напрямку руху виникають інерційні сили мас вантажів, що підсилюють силу витягнення ділянок хребта, з'єднаних із ними трособлоковими системами. Витягнення нижніх кінцівок здійснюється встановленням додаткової трособлокової системи з вантажем. Навантаження регулюється масою вантажів (14, 15, 16), кількістю рухів за одиницю часу, тривалістю процедури.

Висновки. Тракційне лікування хребта в динамічному режимі відіграє важливу роль у лікуванні опорно-рухового апарату, позаяк ефективніше, ніж статичне. Розуміння будови, методик і особливостей використання конструкцій, зокрема, й розробленої нами ванни для підводного горизонтального полісегментарного гідрокінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, що має на меті коригування порушень у нервовій, кістково-суглобовій системах, спричинених змінами морфологічних, біохімічних, фізіологічних механізмів стимуляції функцій систем життєдіяльності, процесів регенерації, є важливою складовою ефективного лікування хвороб опорно-рухового апарату.

Список літератури

1. Епифанов ВА, Епифанов АВ. Восстановительное лечение при заболеваниях и повреждениях позвоночника. Москва: МЕДпресс-информ; 2008. 384 с. (Epifanov VA, Epifanov AV. Rehabilitation treatment for diseases and injuries of the spine. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 384 p.). (Russian)
2. Каптелин АФ. Гидрокинезотерапия в ортопедии и травматологии. Москва: Медицина; 1986. 222 с. (Kaptelin AF. Hydrokinesis therapy in orthopedics and traumatology. Moscow: Medicine; 1986. 222 p.). (Russian)
3. Каптелин АФ, Лебедев ИП. ЛФК в системе медицинской реабилитации. Москва: Медицина; 2016. 98 с. (Kaptelin AF, Lebedev IP. Exercise therapy in the system of medical rehabilitation. Moscow: Medicine; 2016. 98 p.). (Russian)
4. Козьявкін ВІ. Метод Козьявкіна – система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації. Посібник реабілітолога. Львів: Дизайн-студія «Папуга»; 2011. 240 с. (Kozyavkin VI. Kozyavkin's method - a system of intensive neurophysiological rehabilitation. Rehabilitation manual. Lviv: Design Studio "Papuga"; 2011. 240 p.). (Ukrainian)
5. Лобода МВ, ред. Методичні рекомендації з санаторно-курортного лікування. К.: Тамед; 1998. 672 с. (Loboda MV, ed. Methodical recommendations on sanatorium treatment. K.: Tamed; 1998. 672 p.). (Ukrainian)

6. Ляшенко ВІ, Ребенчук ОВ, Ляшенко ВА. Методичні основи гідрокінезотерапії в реабілітаційній практиці: методичний посібник для практичних реабілітологів та батьків дітей з інвалідністю. Миколаїв, 2008. 28 с. (Lyashenko VI, Rebenchuk OV, Lyashenko VA. Methodical bases of hydrokinesiotherapy in rehabilitation practice: methodical manual for practical rehabilitologists and parents of children with disabilities. Mykolaiv; 2008. 28 p.). (Ukrainian)
7. Панарін БГ, Абрагамович ОО. Ванна для підводного горизонтального полісегментарного тракційного лікування в динамічному режимі уражень хребта та нижніх кінцівок. Свідectvo про реєстрацію авторського права на науковий твір № 99985. 2020 Жовт 25. (Panarin BH, Abrahamovych OO. Bath for underwater horizontal post-segmental traction treatment of the spine and lower extremities lesions in the dynamic mode. Certificate of copyright registration for a scientific work N 99985. 2020 Oct 25). (Ukrainian)
8. Панарін БГ. Витяжка і корекція хребта в динамічному режимі. Матеріали Міжнар. конгресу. Інформатизація рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: перспективи культурного та економічного розвитку. Трускавець; 2003. С. 208–210 (Panarin BH. Extraction and correction of the spine in dynamic mode. International Congress. Informatization of recreational and tourist activities in Ukraine: prospects for cultural and economic development. Truskavets; 2003. P. 208-210). (Ukrainian)
9. Панарін БГ. Оздоровлення та реабілітація хворих на церебральний параліч за допомогою вправ у воді з дозованим навантаженням. Матеріали Міжнар. конгресу. Проблеми інформатизації рекреаційної та туристичної діяльності в Україні: перспективи культурного та економічного розвитку. Трускавець; 2000. С. 258. (Panarin BH. Recovery and rehabilitation of patients with cerebral palsy with the help of exercises in water with a dosed load. International Congress. Problems of informatization of recreational and tourist activities in Ukraine: prospects for cultural and economic development. Truskavets; 2000. P. 258). (Ukrainian)
10. Панарін БГ, винахідник. Пристрій для підводного горизонтального витягування хребта в динамічному режимі. Патент України № 48297. 2002 Серп 15. (Panarin BH, inventor. Device for underwater horizontal traction of the spine in dynamic mode. Patent of Ukraine N 48297. 2002 Aug 15). (Ukrainian)
11. Попадюха ЮА. Современные технические средства программы превентивной физической реабилитации поврежденный поясничного отдела позвоночника спортсменов художественной гимнастики. Современные здоровьесберегающие технологии: ежекварт. науч.-практ. журн. 2017;3:111–114. (Popadyukha YA. Modern technical means of the program of preventive physical rehabilitation of injuries of the lumbar spine in rhythmic gymnastics athletes. Modern Health-Saving Technologies: a Quarterly Scientific and Practical Journal. 2017;3:111-114). (Russian)
12. Попадюха ЮА. Сучасні комплекси, системи та пристрої у реабілітаційних технологіях: навч. посіб. К.: Центр учбової літератури; 2018. 656 с. (Popadyukha YuA. Modern complexes, systems and devices in rehabilitation technologies: textbook. K.: Center for Educational Literature; 2018. 656 p.). (Ukrainian)
13. Попадюха ЮА. Сучасні комп'ютеризовані комплекси та системи у технологіях фізичної реабілітації: навч. посіб. К.: Центр учбової літератури; 2017. 300 с. (Popadyukha YuA. Modern computerized complexes and systems in the technologies of physical rehabilitation: textbook. K.: Center for Educational Literature; 2017. 300 p.). (Ukrainian)
14. Порада АМ, Солодовник ОВ, Прокопчук НС. Основи фізичної реабілітації. К.: Медицина; 2008. 101 с. (Porada AM, Solodovnyuk OV, Prokorchuk NO. Basics of physical rehabilitation. K.: Medicine; 2008. 101 p.). (Ukrainian)
15. Таран ІВ. Гідрокінезотерапія в комплексі фізичної реабілітації дітей 3–5 років з церебральним паралічем спастичної форми. Матеріали 4-ї Всеукр. наук.-метод. конф. Теоретичні та методичні проблеми фізичної реабілітації. Херсон; 2012. С. 106–116. (Taran IV. Hydrokinesiotherapy in the complex of physical rehabilitation of children 3-5 years old with cerebral palsy of spastic form. Materials of IV All-Ukrainian scientific method conf. Theoretical and methodological problems of physical rehabilitation. Kherson, 2012. P. 106-116). (Ukrainian)
16. Шаповалова ВА, Коршак ВМ, Халтагарова ВМ, Шимеліс ІВ, Гончаренко ЛІ. Спортивна медицина і фізична реабілітація: навч. посіб. К.: Медицина; 2008. 246 с. (Shapovalova VA, Korshak VM, Khaltagarova VM, Shimelis IV, Goncharenko LI. Sports medicine and physical rehabilitation: textbook. K.: Medicine; 2008. 246 p.). (Ukrainian)
17. Falkel JE, Murphy TC, Malone TR. Sports Injury Management: Shoulder Injuries (Sports Injury Management). Williams & Wilkins; 1988;1(2). 142 p.
18. Komi PV. Physiological and biomechanical correlates of muscle function. Effects of muscle structure and stretch - cycle on force and speed. Exercise and Sport Sciences Reviews. 1984;12:81-121. <https://doi.org/10.1249/00003677-198401000-00006>
19. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective and controlling stimulus for adaptive bone remodeling. J Biomech. 1987;20(11-12):1083-1093. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(87\)90026-1](https://doi.org/10.1016/0021-9290(87)90026-1)
20. Rutherford OM, Jones DA. The role of leaning and coordination in strength training. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1986;55(1):100-105. <https://doi.org/10.1007/BF00422902>
21. Rutherford OM, Jones DA, Newham DJ. Clinical and experimental application of the percutaneous twitch superimposition on technique for the study of human muscle activation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49(11):1288-1291. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.11.1288>
22. Stone MH. Connective tissue and bone response to strength training. In: Strength and Power Training in Sport. Komi PV, edit. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications; 1992. P. 279-290.

Стаття надійшла до редакції журналу 16.07.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Ванна для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок; методики використання

Б. Г. Панарін, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, Р. Б. Іваночко, М. О. Завадка

Вступ. Тракція в динамічному режимі (кінезотракція) – новий напрям, захищений патентами України, в якому поєднуються процедура витягнення та рухова діяльність. Тракційне лікування хребта в динамічному режимі відіграє важливу роль у лікуванні опорно-рухового апарату, тому важливо розуміти будову, механізми роботи й особливості використовуваних конструкцій, зокрема, й розробленої нами ванни.

Мета. Ознайомити з конструкцією ванни для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, методиками її застосування.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізів, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень, присвячених конструкціям ванн для підводного горизонтального полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, методикам їх використання. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: кінезотракція, опорно-руховий апарат, підводне горизонтальне лікування хребта, витягнення, тракційна система. Відібрано й проаналізовано 22 джерела англійською та українською мовами, у яких висвітлено цю проблему. Використано опис ванни для підводного горизонтального полісегментарного тракційного лікування в динамічному режимі уражень хребта й нижніх кінцівок (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 99985, 25.10.2020 р.).

Результати. Розроблена нами конструкція для підводного полісегментарного кінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір № 99985, 25.10.2020 р.) призначена для лікування хвороб опорно-рухового апарату, внутрішніх органів, порушень функцій систем життєдіяльності у водному середовищі через вплив дозованих рухових і тракційних навантажень. Конструкція містить ванну з водою, опори для рук, ручки, опорний майданчик для ніг, стійки, систему блоків шийного відділу, систему блоків грудного відділу, систему блоків поперекового відділу, ремінь-підголовник, нагрудний пояс, тазовий пояс, гомілковий ремінь, трос, вантаж. За допомогою ванни можна проводити тракції шийного, грудного, поперекового відділів хребта, їх комбінацій, нижніх кінцівок або ж тотальну тракцію.

Висновки. Тракційне лікування хребта в динамічному режимі відіграє важливу роль у лікуванні опорно-рухового апарату, позаяк ефективніше, ніж статичне. Розуміння будови, методик і особливостей використання конструкцій, зокрема й розробленої нами ванни для підводного горизонтального полісегментарного гідрокінезотракційного лікування уражень хребта й нижніх кінцівок, що має на меті коригування порушень у нервовій, кістково-суглобовій системах, спричинених змінами морфологічних, біохімічних, фізіологічних механізмів стимуляції функцій систем життєдіяльності, процесів регенерації, є важливою складовою ефективного лікування хвороб опорно-рухового апарату.

Ключові слова: кінезотракція, опорно-руховий апарат, підводне горизонтальне лікування хребта, витягнення, тракційна система.

Bath for Underwater Horizontal Polysegmental Kinesitraction Treatment of the Spine and Lower Extremities Lesions, Methods of Its Use

B. Panarin, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Fayura, R. Ivanochko, M. Zavadka

Introduction. Traction in dynamic mode (kinesitraction) is a new direction protected by patents of Ukraine, which combines the procedure of traction and motor activity. Traction treatment of the spine in a dynamic mode plays an important role in the treatment of the musculoskeletal system, so it is important to understand the structure, mechanisms and features of the structures involved in these processes, including the bath developed by us.

The aim of the study. To acquaint with a design of a bath for underwater horizontal polysegmental kinesitraction treatment of the spine and lower extremities lesions, methods of its use.

Materials and methods. Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the actual scientific researches on baths' designs for underwater horizontal polysegmental kinesitraction treatment of the spine and lower extremities lesions, methods of its use are used. Sources are searched in scientometric databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by tags: kinesitraction, musculoskeletal

system, underwater horizontal treatment of the spine, traction, traction system. 22 English and Ukrainian literary sources which describe this problem were selected and analyzed. The description of the bath for underwater horizontal segmental traction treatment of the spine and lower extremities lesions in the dynamic mode was used (Certificate of copyright registration for a scientific work N 99985, 25.10.2020).

Results. The designed by us bath for underwater polysegmental kinesitraction treatment of lesions of the spine and lower extremities (Certificate of registration of copyright to a scientific work N 99985, 2020) is intended for the treatment of diseases of the musculoskeletal system, internal organs, disorders of vital systems in the aquatic environment by exposure to dosed motor and traction loads. The design includes a water bath, armrests, handles, footrest, racks, cervical block system, chest block system, lumbar block system, head restraint belt, chest strap, pelvic girdle, shin strap, cable, load. Using a bath it is possible to carry out tractions of the cervical, thoracic, lumbar spine, their combinations, lower extremities, or total provide the traction.

Conclusions. Traction treatment of the spine in a dynamic mode plays an important role in the treatment of the musculoskeletal system, being more effective than static. The understanding of the structure, methods and features of the structures involved in these processes, including our developed baths for underwater horizontal polysegmental hydrokinesitraction treatment of lesions of the spine and lower extremities, based on the correction of disorders of the nervous, musculoskeletal systems caused by morphological, biochemical, physiological mechanisms of stimulation of the functions of vital systems, regeneration processes, and the proposed methods of their use is an important component of effective treatment of diseases of the musculoskeletal system.

Keywords: kinesitraction, musculoskeletal system, underwater horizontal treatment of the spine, traction, traction system.

Відомості про авторів

1. Борис Георгійович Панарін; Львівський державний університет фізичної культури імені Ів. Боберського, кафедра водних та неолімпійських видів спорту (79000, м. Львів, вул. Т. Костюшка, 11; +38(032)255-32-01); старший викладач; 79011, м. Львів, вул. І. Франка, 43, кв. 2; +38(067)720-07-00; boryspan1948@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7271-2603>
2. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38 (032) 276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Абрагамович Уляна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 2 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); докторка медичних наук, доцентка кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(067)757-21-09; doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>
4. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; +38(096)814-17-49; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
5. Іваночко Руслана Богданівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19), кандидатка медичних наук; м. Львів, вул. М. Кричевського, 67; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>
6. Завадка Марія Олександрівна; мережа медичних оптик «Optometrist», ФОП Магдзяк Х. П. (79007, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 17; +38(067)505-87-12); завідувачка оптики; 79069, м. Львів, вул. Тракт Глинянський, 147а, кв. 79; +38(063)170-15-79; mzavadka@ukr.net



**L. Kobak, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych,
V. Chemes**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) – Second Notice

Clinical case description. Patient S., 43 yo, saleswoman, from Lviv. She was hospitalized in 2018 with complaints of pain in the knee and ankle joints, small joints of the hands and feet, recurrent pain in the occipital region, which was probably caused by high blood pressure and general weakness.

From the *anamnesis of the disease* - the patient in 2000 began to suffer from pain in the knee, ankle, shoulder and wrist joints, swelling and redness of the skin over the affected joints; and an erythematous rash on the face in the areas of cheeks and nose back. She was diagnosed with SLE at the cardio-rheumatology department (Kyiv). Because of her persistent and deteriorating condition, she has been under constant inpatient and outpatient treatment. The patient underwent renal biopsy on November 26, 2010, which confirmed lupus glomerulonephritis. Due to her disease deterioration, she was hospitalized at the rheumatology department of the Municipal Non-Profit Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Clinical Hospital".

Life anamnesis: childhood diseases - chickenpox, acute respiratory viral infections, frequent sore throats, measles, rubella. Tuberculosis, sexually transmitted diseases, viral hepatitis; malaria, diabetes were denied. Heredity is not burdened. Patient did not observe any allergies to drugs. Patient denies occupational hazards, smoking, alcohol consumption. Surgical interventions: cesarean section (1996, 2003), tonsillectomy (2008).

Objective examination. General condition - moderate severity. Height - 165.0 cm. Body weight - 99.0 kg. Body mass index - 36.4. The constitution is hypersthenic. The position in bed is active. Mucous membranes are moist. Skin - reticular livedo. Lymph nodes available for palpation, are not enlarged, painless, covered with unaltered skin. Respiratory system: respiratory rate - 19/min. Pal-

pation of the chest is painless, elastic, vocal tremor is carried out equally over symmetrical areas. Percussion sound over the lungs - clear lung. Breathing - vesicular, no wheezing. Circulatory system: apical beat in the V intercostal space, 1.5 cm medial to the left midclavicular line. The heart rhythm is correct, the heart tones are rhythmic. Heart rate (HR) - 80 bpm, pulse - 80 per 1 min, of sufficient filling and tension. Blood pressure (BP) - 170/100 mmHg on both hands. Digestive organs: the tongue is wet, the teeth are sanitized, the tonsils are removed surgically. Abdomen is of normal shape, palpably soft, painless, the lower edge of the liver protrudes from the edge of the costal margin by 1.0 cm, sharp, soft, smooth, the size of the liver according to M. G. Kurlov - 10.0 x 9.0 x 8.0 cm; the spleen is not enlarged; intestine is elastic, soft, and painless. Urinary organs: kidneys are not palpable. F. I. Pasternatsky sign is negative on both sides; legs are a little bit swollen. There are no dysuric problems. Musculoskeletal system: joints are without deformation, no swelling of periarticular tissues; the amount of active and passive movements is a little bit limited in aching joints. The strength of the hands is preserved. The pace is not disturbed. Skeletal muscle tone is preserved.

The patient underwent *laboratory and instrumental examinations* and revealed the following deviations from the norm:

- 1) complete blood count: decrease of the number of leukocytes to $2.3 \times 10^9/l$ ($4.3-10.0 \times 10^9/l$);
- 2) urinalysis - slight increase of protein content to 0.331 (absent);
- 3) biochemical blood analysis - increase of C-reactive protein content to 20.4 mg/l (less than 5.0 mg/l), antistreptolysin "O" - to 500.0 AO (less than 250.0 AO), rheumatoid factor - to 13.7 IU/ml (absent), low-density lipoproteins - to 3.5 mmol/l (less than 2.6 mmol/l), triglycerides

-to 2.91 mmol/l (less than 2.28 mmol/l), atherogenicity index - to 4.1 (less than 3.0), AST - to 53 IU/l (less than 31.0 IU/l); ALT - to 62 IU/l (less than 33.0 IU/l); alkaline phosphatase - to 124 units/l (less than 98.0 units/l); decrease of high-density lipoproteins content to 0.97 mmol/l (more than 1.68 mmol/l);

4) coagulogram - increase of total fibrinogen to 4.8 g/l (less than 4.0 g/l);

5) immunological blood analysis - increase of the contents of anti-dsDNA to 173.7 IU/ml (less than 35 IU/ml), ANA - to 4.8 IU (less than 1.0 IU), small circulating complexes - to 420 units. (300-400 units), APLA IgG - to 18.0 IU/ml (less than 10 IU/ml), APLA IgM - to 24 IU/ml (less than 10 IU/ml), lupus erythematosus (LE) cells were detected solitary (absent);

6) ECG: sinus rhythm, heart rate - 78 bpm, the normal electrical axis, no ischemic changes;

7) Echocardiography: hypertrophy of the basal part of the interventricular septum, left ventricle, the overall contractility of the left ventricle is preserved (EF = 64.0 %); no pulmonary hypertension; no free fluid in the pleural sinuses;

8) daily monitoring of blood pressure - during the day the average systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) were 158 and 97 mmHg in accordance. The maximal SBP and DBP were 186 mmHg and 135 mmHg per day accordingly, the minimal - 108 mmHg and 61 mmHg in accordance. During the active period, the average SBP and DBP were 165 and 90 mmHg respectively, during the passive - 143 and 81 mmHg in accordance. The variability of SBP and DBP during the day was increased. Insufficient lowering of blood pressure at night was observed. During the day, SBP exceeded the upper limit in 34.0 % of measurements, DBP - in 37.0 % of measurements. Pulse blood pressure was increased (61 mmHg). The average daily heart rate was 82 bpm;

9) ultrasound examination of the internal organs: liver - right lobe thickness is 159.0 mm, the structure is homogeneous, echogenicity is increased, signs of fatty steatohepatitis; portal vein is normal; choledochus is normal; gallbladder - normal sizes, wall - 3.0 mm, without stones; pancreas - sizes within the normal limits, structure is homogeneous, echogenicity is normal, contour is smooth; spleen - without changes; kidneys - normal sizes, cup-pelvic system is not expanded, not blocked, parenchyma - 16.0 mm; the urinary bladder is not filled;

10) ultrasound of the thyroid gland: right lobe - 39.0x16.0x15.7 mm, left lobe - 39.0x15.0x15.2 mm, isthmus - 3.5 mm; the structure is homogeneous; lymph nodes are not enlarged; blood flow is moderate;

11) ultrasound of the pelvic organs: no pathological changes;

12) ultrasound of the breasts: no pathological changes;

13) ultrasound of the aortic arch branches: the branches of the aortic arch are localized in typical places; S-shaped deviation of both internal carotid arteries with hemodynamic disturbance as in case of 50.0–55.0 % stenosis can be seen on the left side, the walls are thickened; intima-media complex - 0.9–1.1 mm; 25.0–30.0 % stenosis

of the bifurcation of the right common carotid artery through a solid plaque with an uneven contour; 25.0 % stenosis of bifurcation of the left common and internal carotid artery due to the small calcificated plaque with an uneven contour; Doppler examination of the extracranial sections of the vertebral arteries revealed moderate extravasal compression of the right and expressed left vertebral artery; on the subclavian arteries the blood flow is main. Conclusion: deviation of both internal carotid arteries, atherosclerosis of the carotid arteries;

14) spirometry: dysfunction of external respiration is not detected;

15) X-ray of the chest organs: lungs and heart are without visible pathological changes;

16) X-ray of the hands: signs of polyosteoarthritis of the joints of the hands (0-I degree): moderate, epiphyseal osteoporosis; relative narrowing of the articular fissures of the interphalangeal joints; articular surfaces are clear, moderately compacted;

17) nephrobiopsy: diffuse mesangiocapillary proliferative lupus glomerulonephritis (class IV C - modified WHO classification, 1995) (LN IV-S, A/C - classification of lupus nephritis, developed by international associations of nephrologists and pathomorphologists in 2003).

Consultations of the related specialists: 1) consultation of the cardiologist: patient has arterial hypertension: stage II (left ventricular (LV) hypertrophy), degree 3, risk 2 (moderate), heart failure (HF) 0. Obesity of the second degree, acquired dyslipidemia (IIb by D. Fredrickson, 1970); 2) consultation of the nephrologist - SLE: subacute course, activity of the first degree; chronic kidney disease CKD (stage I: diffuse mesangiocapillary proliferative lupus glomerulonephritis (class IV C); chronic renal failure (CRF) 0 degree); 3) consultation of the gastroenterologist - the patient has chronic steatohepatitis, incomplete remission phase, digestive insufficiency (DI) 0 degree; 4) consultation of the dentist: the oral cavity is sanitized; 5) consultation of the otolaryngologist - the state after tonsillectomy; 6) consultation of the ophthalmologist - retinal angiopathy, "dry eye syndrome" of both eyes.

Based on the received results of the examinations, applying the method of determining the functional class (FC) of SLE [1–3], the patient was diagnosed with a clinical diagnosis: 1) main - M.32.1. "SLE: active phase, II activity degree (according to SLEDAI); chronic course with severity increase; with the history of the lesion of skin ("butterfly" in the anamnesis); joints (arthralgia of the hands and feet, FJI I); kidneys (CKD: stage I, diffuse mesangiocapillary proliferative lupus glomerulonephritis (class IV C - modified WHO classification, 1995), stable remission phase, CRF: 0 degree); vessels (reticular livedo); blood system (leukopenia); immune system (anti-dsDNA-positive, ANA-positive, APLS); eyes ("dry eye syndrome"); complicated by: arterial hypertension: secondary (renoparenchymal + drug-induced), stage II (left ventricular hypertrophy, retinal angiopathy), stage II, risk II (moderate), HF: 0 – I stage, (I FC according to NYHA); SLE FC: I"; 2) concomitant - "chronic steatohepatitis, incomplete remission phase, DI: 0 degree; obesity: 2nd degree; acquired dyslip-

idemia (IIb according to D. Fredrickson, 1970); state after tonsillectomy (2008). FC of a therapeutic patient: I – II".

Notes: FJI – functional joints insufficiency; DI – digestive insufficiency.

The patient was prescribed with a complex pathogenetic treatment taking into account the damage to the circulatory system, the treatment was added by the combined antihypertensive treatment, statin, cardioprotector: ward regimen; diet N 10 according to M. Pevzner; Thiotriazoline, Hepadif, Tivortin, Prednisolone, Plaquenil, Omeprazole, Hartil, Amlodipine, Rosulip.

After the inpatient treatment, home recommendations were also given. The patient was under the constant dynamic observation.

According to the results of the prospective study during three years, the general condition of the patient improved, clinical and laboratory parameters stabilized, which confirms that the prescribed treatment, which took into account the presence of comorbid lesions, and especially the circulatory system disorders, gave a positive result.

Thus, the described clinical case indicates the urgency of the various organs and systems lesions comorbidity, in particular the circulatory system, with severe clinical

polymorphism problem, as their course deteriorates, number of complications, mortality and medical costs increase.

Conclusions. In the described clinical case demonstrated the development of comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, in a patient with systemic lupus erythematosus. Inclusion in the treatment complex in addition to basic and drugs for the treatment lesions of circulatory system has improved the general condition of the patient, stabilized clinical and laboratory parameters, as evidenced by a prospective study during three years.

The information provided in our clinical case is consistent with the results of the literature review. Systemic lupus erythematosus needs further in-depth study due to its widespread prevalence among young and people of working age, lack of accurate knowledge about the etiology and pathogenesis of the disease, comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, the development of severe and often life-threatening manifestations, the lack of clear recommendations that would predict the differentiated use of drugs taking into account comorbid syntropic lesions.

References

1. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Nadashkevych O, Svintsitskyi A, Synenkyi O. Diagnostic value of systemic lupus erythematosus classification criteria (American college of rheumatology, 1997). International Academy Journal Web of Scholar. 2020;4(46):17-22. (Ukrainian) https://doi.org/10.31435/rsglobal_wos/30042020/7041
2. Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Nadashkevych ON, Svintsitsky AS, Synenkyi OV. Clarification of diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus. Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2020;20(2):4-13. (Ukrainian) <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.4>
3. Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Tsyhanyk LV, Farmaha ML, Synenkyi OV. A method to determine functional class of systemic lupus erythematosus in patients. World Science. 2020;5(57):10-19. (Ukrainian)

The article was received by the journal on April 7, 2021

Conflict of interest

The authors of this article argue that there is no conflict of interest

Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) – Second Notice

L. Kobak, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, V. Chemes

Introduction. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in the world is significant. In recent years, there has been a tendency of the SLE prevalence increase. Despite the undoubted progress in understanding the etiology and pathogenesis of SLE, its diagnosis and treatment, the mortality of patients, including ones at young and working age, is higher than in the general population, and circulatory system lesions are ones of its main reasons in these cases.

The aim of the study. To analyze the literature, devoted to the modern view on the problem of systemic lupus erythematosus with and without comorbid lesions of the circulatory system, describe the clinical case.

Materials and methods. Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the current scientific studies on modern principles of diagnosis and treatment of patients with SLE are used. A clinical case is described.

Results. A clinical case of a 43-year-old patient S., who was hospitalized for SLE, she considers herself ill for eighteen years and she has been constantly taken outpatient and periodically inpatient treatment due to the frequent deteriorations in her general condition, clinical and laboratory parameters, is described. Based on the received results of the examinations, applying the method of determining the functional class of SLE, the patient was diagnosed with a clinical diagnosis indicating comorbid lesions of various organs and systems (skin, joints, kidneys, vessels, heart, blood system, immune system, eyes). The generally accepted basic medical complex of the patient includes drugs, taking into account the lesions to the circulatory system. The conducted complex pathogenetic treatment gave a positive result.

Conclusions. In the described clinical case demonstrated the development of comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, in a patient with systemic lupus erythematosus. Inclusion in the treatment complex in addition to basic and drugs for the treatment lesions of circulatory system has improved the general condition of the patient, stabilized clinical and laboratory parameters, as evidenced by a prospective study during three years. The information provided in our clinical case is consistent with the results of the literature review. Systemic lupus erythematosus needs further in-depth study due to its widespread prevalence among young and people of working age, lack of accurate knowledge about the etiology and pathogenesis of the disease, comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, the development of severe and often life-threatening manifestations, the lack of clear recommendations that would predict the differentiated use of drugs taking into account comorbid syntropic lesions.

Keywords: SLE, circulatory system lesions, atherosclerosis, diagnosis and treatment of SLE.

Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури; опис клінічного випадку) – повідомлення друге

Л. О. Кобак, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, В. В. Чемес

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – потенційно небезпечна для життя хвороба, яка виснажує хворого, призводить до зниження працездатності, інвалідизації та, у багатьох випадках, до смерті. Захворюваність на СЧВ у світі є значною. Упродовж останніх років спостерігається тенденція до зростання поширеності СЧВ. Незважаючи на безсумнівні успіхи в розумінні етіології і патогенезу недуги, її діагностики та лікування, смертність серед хворих вища, ніж у загальній популяції, а однією з основних причин у цих випадках є ураження органів системи кровообігу.

Мета. Проаналізувати літературу, присвячену сучасному погляду на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу, описати клінічний випадок.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізів, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень щодо сучасних принципів діагностики та лікування хворих на СЧВ, описано клінічний випадок.

Результати. Описано клінічний випадок хворої Ш., 43 роки, ушпиталеної зі скаргами на біль у колінних та гомілковостопних суглобах, дрібних суглобах кистей і стіп, періодичний біль у потиличній ділянці, який імовірно спричинений, підвищенням артеріального тиску, загальну слабкість; вважає себе хворою упродовж 18 років і постійно лікується з приводу СЧВ амбулаторно та періодично стаціонарно через часті погіршення загального стану та клінічно-лабораторних показників.

На основі отриманих результатів обстеження, застосувавши методику визначення функціонального класу СЧВ, хворій поставили клінічний діагноз, який вказує на коморбідне ураження різних органів і систем (шкіри, суглобів, нирок, судин, серця, системи крові, імунної системи, очей).

До загальноприйнятого базового лікувального комплексу хворій включено лікарські засоби, враховуючи ураження органів системи кровообігу: комбіновані гіпотензивні, статин, кардіопротектор. Комплексне патогенетичне лікування дало позитивний результат.

Висновки. В описаному клінічному випадку продемонстровано виникнення коморбідного ураження багатьох органів і систем, зокрема, системи кровообігу у хворої з системним червоним вовчаком. Включення до лікувального комплексу окрім базових також і лікарських засобів для лікування уражень органів системи кровообігу сприяло поліпшенню загального стану пацієнтки, стабілізації клінічно-лабораторних показників, що підтверджено проспективним дослідженням упродовж трьох років.

Інформація, подана в нашому клінічному випадку, співзвучна з результатами огляду літератури. Системний червоний вовчак важливо вивчати із огляду на його значне поширення серед людей молодого та працездатного віку, відсутність точних знань про етіологію і патогенез хвороби, виникнення коморбідного ура-

ження багатьох органів і систем, зокрема системи кровообігу, виникнення тяжких і часто небезпечних для життя проявів, відсутність чітких рекомендацій, які б передбачали диференційоване застосування лікарських засобів із урахуванням коморбідних синтропічних уражень.

Ключові слова: СЧВ, ураження органів системи кровообігу, атеросклероз, діагностика та лікування СЧВ.

Information about the authors

1. Kobak Liubov; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N 1 (69 Pekarska str., 79010, Lviv; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 7 Grabyanky str., 79053, Lviv, off. 120; + 38(067)585-20-10; k_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>
2. Abrahamovych Orest; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N 1 (69 Pekarska str., 79010, Lviv; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Chair; 8 Lytovska str., 79034, Lviv; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
3. Abrahamovych Ulyana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N 2 (69 Pekarska str., 79010, Lviv; +38(032)276-97-63); Associate Professor, PhD; 8 Lytovska str., 79034, Lviv; +38(067)757-21-09; doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>
4. Chemes Viktoriia; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine N 1 (69 Pekarska str., 79010, Lviv; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 34 Kyivska str., 79013, Lviv, off. 11; +38(098)134-92-93; viktori-ya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>



**О. П. Фаюра¹, А. О. Максимук²,
О. О. Абрагамович¹, М. О. Абрагамович¹,
Л. В. Циганик¹, С. Я. Толопко¹, М. Р. Ферко¹**

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Львівський національний університет імені Івана Франка

Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення друге

Приклади чинників ризику, визначення ризиків і прогнозування у власній клінічній практиці

1. *Чинники ризику.* Можливі чинники ризику у хворих на цироз печінки (ЦП) для:

1.1. Виникнення хвороби – наявність вірусів гепатитів В, С, вживання алкоголю понад 100,0 мл/добу тощо.

1.2. Стадії/фази хвороби (наприклад, декомпенсування) – вміст загального білірубину $>220,0$ мкмоль/л, вміст альбуміну $<28,0$ г/л тощо.

1.3. Перебігу хвороби (наприклад, хвилеподібного) – наявність вірусу герпесу шостого типу, наявність варикозно розширених вен стравоходу.

1.4. Ускладнень хвороби – тривалість хвороби понад 10 років, наявність вірусів гепатитів В і С, вік хворого понад 60 років.

1.5. Результатів лікування:

1.5.1. Одуjuanня – вміст загального білірубину $<20,0$ мкмоль/л, відсутність асцит, відсутність телеангіоектазій.

1.5.2. Поліпшення стану – зменшення вмісту С-реактивного протеїну на третій день після початку лікування, асцит, який зменшується під впливом сечогінних.

1.5.3. Відсутність змін – резистентний до лікування сечогінними засобами асцит, наявність активної цитомегаловірусної інфекції.

1.5.4. Погіршення – наростання набряків на нижніх кінцівках, незважаючи на лікування сечогінними, варикозно розширені вени стравоходу III ступеня, гепатопульмональний синдром III ступеня.

1.5.5. Смерть – гепаторенальний синдром I типу, подовження інтервалу QT >500 мс.

2. *Ризики.* Визначення ризиків у аналітичному дослідженні проводиться, наприклад, для з'ясування причин виникнення ЦП та їх поширеності щодо пев-

них явищ (виявлення причинно-наслідкових зв'язків між гіпотетичною причиною і наслідком (гіпотетично-дедуктивний метод) – «від наслідку до причини», «від причини до наслідку», з пошуком причин двома типами аналітичних досліджень – «випадок – контроль» і «когортне дослідження».

Приклади визначення ризиків для різних ситуацій наведено нижче.

2.1. *Виникнення хвороби.* Пропонуємо власний приклад визначення ризику виникнення ЦП. Показники: кількість хворих на ЦП чоловіків, які вживають більш ніж 100,0 мл алкоголю на день (чинник ризику), – 25; кількість осіб, що мають чинник ризику, але не хворіють на ЦП, – 6; кількість чоловіків, хворих на ЦП, але які не мають впливу чинника – вживають менш ніж 100,0 мл алкоголю на добу, – 11; кількість чоловіків, які не хворіють на ЦП і не мають чинника ризику, – вживають менш ніж 100,0 мл алкоголю на добу, – 30.

Абсолютний ризик (AR) захворіти на ЦП серед чоловіків, що вживають більш ніж 100,0 мл алкоголю на день, становить $25/(25+6) = 80,6\%$ (частка чоловіків, що хворіють на ЦП, серед тих, хто вживає понад 100,0 мл алкоголю на день).

Абсолютний ризик (AR) захворіти на ЦП серед тих, хто вживає менш ніж 100,0 мл алкоголю на день, становить $11/(11+30) = 26,8\%$ (частка чоловіків, що хворіють на ЦП, серед тих, хто вживає менш ніж 100,0 мл алкоголю на день).

Атрибутивний ризик (RD) становить $80,6\% - 26,8\% = 53,8$ процентного пункту.

Відносний ризик (RR) становить $80,6/26,8 = 3,0$ рази.

Частка чоловіків, що вживають більш ніж 100,0 мл алкоголю на день, становить $(25+6)/(25+6+11+30) = 43,06\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) = $53,8 \times 43,06\% = 23,17$ процентного пункту.

Частка чоловіків, що хворіють на ЦП, становить $(25+11)/(25+11+30+6) = 50,0\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) становить $23,17/50,0\% = 46,34\%$.

Оцінивши отримані результати, можна стверджувати, що ризик захворіти на ЦП вищий у чоловіків, які вживають більш ніж 100,0 мл алкоголю на добу. Цей чинник ризику зумовлює 46,34 % випадків хвороби в популяції.

Відношення шансів (ВШ) = $(25/11)/(6/30) = 11,35$. Відповідно шанс виникнення ЦП за наявності чинника ризику становить $25/6 = 4,17$ до 1 і більший, ніж шанс захворіти за відсутності чинника ($11/30 = 0,37$ до 1) в 11,35 разу.

Довірчий інтервал (ДІ) – від 3,68 до 35,00 разів, $p < 0,0001$.

2.2. Окремі стадії/фази/ступені тяжкості хвороби. Приклад визначення ризику виникнення декомпенсованого ЦП. Показники: кількість хворих на декомпенсований ЦП, які мають такі два чинники ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С, – 55; є вплив чинників ризику, немає декомпенсованого ЦП – 15 осіб; немає впливу чинників ризику, є декомпенсований ЦП – 10 осіб; немає чинників ризику, немає декомпенсованого ЦП – 75 осіб.

Абсолютний ризик (AR) декомпенсування ЦП серед тих, хто має такі чинники ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С, становить $55/(55+15) = 78,6\%$ (частка осіб, що хворіють на ЦП серед тих, хто має такі чинники ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С).

Абсолютний ризик (AR) декомпенсування ЦП серед тих, хто не має таких чинників ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С, становить $10/(10+75) = 11,8\%$ (частка осіб, які хворіють на ЦП серед тих, хто не має таких чинників ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С).

Атрибутивний ризик (RD) становить $78,6\% - 11,8\% = 66,8$ процентного пункту.

Відносний ризик (RR) становить $78,6/11,8 = 6,7$ разу.

Частка осіб, що мають такі чинники ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С, становить $(55+15)/(55+15+10+75) = 45,20\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $67,0 \times 45,2\% = 30,30$ процентного пункту.

Частка чоловіків, які хворіють на декомпенсований ЦП, становить $(55+10)/(55+15+10+75) = 41,9\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $30,3/41,9\% = 72,30\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик захворіти на некомпенсований ЦП вищий у осіб, які зазнають впливу таких чинників ризику, як вживання алкоголю та інфікування вірусом гепатиту С; ці чинники ризику зумовлюють 72,3 % випадків хвороби в популяції.

ВШ становить $(55/15)/(10/75) = 27,50$. Відповідно шанс виникнення декомпенсованого ЦП за наявності

чинника становить $55/15 = 3,70$ до 1 і більший, ніж шанс виникнення некомпенсованого ЦП за відсутності чинника ($10/75 = 0,13$ до 1) в 27,50 разу.

ДІ – від 11,50 до 65,80 разів, $p < 0,0001$.

2.3. Характер перебігу хвороби. Приклад визначення ризику виникнення ЦП зі швидким наростанням тяжкості. Показники: кількість хворих на ЦП зі швидким наростанням тяжкості, у яких вміст загального білірубину становить понад 200,0 мкмоль/л (чинник ризику), – 75; є вплив чинника ризику, немає ЦП зі швидким наростанням тяжкості – 10 осіб, немає впливу чинника ризику, є ЦП зі швидким наростанням тяжкості – 7 осіб, немає чинника ризику, немає ЦП зі швидким наростанням тяжкості – 110 осіб.

Абсолютний ризик (AR) ЦП зі швидким наростанням тяжкості серед тих, хто має чинник ризику, становить $75/(75+10) = 88,2\%$ (частка осіб, що хворіють на ЦП серед тих, хто має такі чинники ризику, як вживання алкоголю і наявність вірусу С). Абсолютний ризик (AR) ЦП зі швидким наростанням тяжкості серед тих, хто не має чинника ризику, становить $7/(7+110) = 6,0\%$ (частка осіб, які хворіють на ЦП серед тих, хто не має чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $88,2\% - 6,0\% = 82,2$ процентного пункту.

Відносний ризик (RR) становить $78,6/11,8 = 14,7$ разу.

Частка осіб, що мають чинник ризику, становить $(75+10)/(75+10+7+110) = 42,10\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $82,2 \times 42,1\% = 34,60$ процентного пункту.

Частка чоловіків, які хворіють на ЦП зі швидким наростанням тяжкості, становить $(75+7)/(75+10+7+110) = 40,6\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $34,6/40,6\% = 85,20\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик ЦП зі швидким наростанням тяжкості вищий у осіб, які зазнають впливу такого чинника ризику, як вміст загального білірубину понад 200,0 мкмоль/л. Цей чинник ризику зумовлює 85,2 % випадків ЦП зі швидким наростанням тяжкості в популяції.

ВШ становить $(75/10)/(7/110) = 117,90$. Відповідно шанс виникнення ЦП зі швидким наростанням тяжкості за наявності чинника ризику становить $75/10 = 7,50$ до 1 і більший в 117,90 разу, ніж шанс виникнення ЦП зі швидким наростанням тяжкості за відсутності чинника ($7/110 = 0,06$ до 1).

ДІ – від 42,95 до 323,00 разів, $p < 0,0001$.

2.4. Ускладнення хвороби. Приклад визначення ризику виникнення кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу у хворих на ЦП. Показники: кількість хворих на ЦП, у яких виникла кровотеча і наявний такий чинник ризику, як «червоні знаки» на слизовій стравоходу під час езофагогастрофіброскопії, – 85; є чинник ризику, немає кровотечі – 5 осіб; немає чинника ризику, є кровотеча – 20 осіб; немає чинників ризику, немає кровотечі – 90 осіб.

Абсолютний ризик (AR) кровотечі серед тих, хто має чинник ризику, становить $85/(85+5) = 94,4\%$ (частка осіб, у яких виникла кровотеча, серед тих, хто має чинник ризику).

Абсолютний ризик (AR) кровотечі серед тих, хто не має чинника ризику, становить $20/(20+90) = 18,2\%$ (частка осіб, у яких виникла кровотеча, серед тих, хто не має чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $94,4\% - 18,2\% = 76,2\%$ процентного пункту.

Відносний ризик (RR) становить $94,4/18,2 = 5,2$ рази.

Частка осіб, що мають чинник ризику, сягає $(85+5)/(85+5+20+90) = 45,00\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $76,2 \times 45,0\% = 34,30$ процентного пункту.

Частка чоловіків, які хворіють на декомпенсований ЦП, становить $(85+20)/(85+5+20+90) = 52,5\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) становить $34,3/52,5\% = 65,30\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик виникнення кровотечі у хворих на ЦП вищий у осіб, у яких є «червоні знаки». Цей чинник ризику зумовлює $65,30\%$ випадків кровотечі в популяції.

ВШ становить $(85/5)/(20/90) = 76,50$. Відповідно шанс виникнення кровотечі у хворих на ЦП за наявності чинника становить $85/5 = 17,00$ до 1 і більший, ніж шанс виникнення кровотечі за відсутності чинника ($20/90 = 0,22$ до 1) в $76,50$ рази.

ДІ – від 27,50 до 213,00 разів, $p < 0,0001$.

2.5. Результати лікування.

2.5.1. *Одужання.* Приклад визначення ризику (ймовірності) одужання від ЦП. Показники: кількість хворих на ЦП, які одужали після проведення трансплантації печінки (чинник ризику) – 99; є трансплантація печінки, немає одужання – 5 осіб; немає трансплантації, є одужання – 6 осіб; немає трансплантації, немає одужання – 90 осіб.

Абсолютний ризик (AR) одужання від ЦП серед тих, кому провели трансплантацію печінки, становить $99/(99+5) = 95,2\%$ (частка осіб, що одужали, серед тих, кому провели трансплантацію печінки).

Абсолютний ризик (AR) одужання серед тих, кому не провели трансплантацію печінки, становить $6/(6+90) = 6,3\%$ (частка осіб, які одужали, серед тих, кому не провели трансплантацію печінки).

Атрибутивний ризик (RD) становить $95,2\% - 6,3\% = 88,9\%$ процентного пункту. Відносний ризик (RR) становить $95,2/6,3 = 15,1$ рази.

Частка осіб, що перенесли трансплантацію печінки, становить $(99+5)/(99+5+6+90) = 52,0\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $88,9 \times 52,0\% = 46,20$ процентного пункту.

Частка осіб, що одужали, становить $(99+6)/(99+5+6+90) = 52,5\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $46,2/52,5\% = 88,00\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ймовірність одужання за наявності ЦП вища в осіб, яким

провели трансплантацію печінки; це зумовлює $88,00\%$ випадків одужання в популяції.

ВШ становить $(99/5)/(6/90) = 297,00$. Відповідно шанс одужати після трансплантації печінки становить $99/5 = 19,80$ до 1 і більший, ніж шанс захворіти за відсутності чинника ($6/90 = 0,07$ до 1) в $297,00$ разів. ДІ – від 87,60 до 1007,00 разів, $p < 0,0001$.

2.5.2. *Поліпшення стану.* Приклад визначення ризику поліпшення стану хворого на ЦП. Показники: кількість хворих на ЦП, стан яких поліпшився та у яких вміст загального білірубіну становить менш ніж $55,0$ мкмоль/л (чинник ризику), – 65; є чинник ризику, стан поліпшився – 15 осіб; немає впливу чинника ризику, стан поліпшився – 10 осіб; немає чинника ризику, стан не поліпшився – 80 осіб.

Абсолютний ризик (AR) поліпшення стану за умови вмісту загального білірубіну менш ніж $55,0$ мкмоль/л становить $65/(65+15) = 81,3\%$ (частка осіб, стан яких поліпшився та у яких вміст білірубіну був менш ніж $55,0$ мкмоль/л).

Абсолютний ризик (AR) поліпшення стану за відсутності чинника ризику становить $10/(10+80) = 11,0\%$ (частка осіб, стан яких поліпшився, серед тих, хто не має чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $81,25\% - 11,0\% = 70,25\%$ процентного пункту. Відносний ризик (RR) становить $81,25/11,0 = 7,4$ рази.

Частка осіб, що мають чинник ризику, становить $(65+15)/(65+15+10+80) = 47,10\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $70,25 \times 47,1\% = 33,10$ процентного пункту.

Частка осіб, що одужали, становить $(65+10)/(65+15+10+80) = 44,1\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) становить $33,1/44,1\% = 75,10\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ймовірність поліпшення стану хворих на ЦП більша в осіб, у яких вміст білірубіну був менш ніж $55,0$ мкмоль/л, це зумовлює $75,10\%$ випадків одужання в популяції.

ВШ становить $(65/15)/(10/80) = 34,70$. Відповідно шанс поліпшення стану хворих на ЦП після лікування за наявності чинника становить $65/15 = 4,30$ до 1 і більший, ніж шанс поліпшення стану за відсутності чинника ($10/80 = 0,13$ до 1) в $34,70$ рази.

ДІ – від 14,60 до 82,00 разів, $p < 0,0001$.

2.5.3. *Відсутність змін.* Приклад визначення ризику відсутності змін у стані хворого на ЦП. Показники: кількість хворих на ЦП, стан яких змінився після лікування та у яких вміст сироваткового заліза становить більш ніж $27,0$ ммоль/л (чинник ризику), – 95; є чинник ризику, немає стану без змін – 10 осіб; немає чинника ризику, стан без змін – 50 осіб; немає чинника ризику, немає стану без змін – 100 осіб.

Абсолютний ризик (AR) виникнення стану без змін після лікування серед тих, хто має чинник ризику, становить $95/(95+10) = 90,5\%$ (частка осіб, стан яких не змінюється після лікування і які мають чинники ризику).

Абсолютний ризик (AR) відсутності змін після лікування серед тих, хто не має чинника ризику, становить $50/(50+100) = 33,3\%$ (частка осіб, стан яких не змінюється після лікування, серед тих, хто не має чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $90,5\% - 33,3\% = 57,2$ процентного пункту. Відносний ризик (RR) = $81,25/11,1 = 2,7$ разу.

Частка осіб, що мають чинник ризику, становить $(95+10)/(95+10+50+100) = 41,10\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $57,2 \times 41,1\% = 23,50$ процентного пункту.

Частка осіб, стан яких не змінився, становить $(95+50)/(95+50+10+100) = 56,9\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $23,5/56,9\% = 41,30\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик стану без змін у хворих на ЦП після лікування вищий у осіб, у яких вміст сироваткового заліза становить більш ніж $27,0$ ммоль/л. Цей чинник ризику зумовлює $41,30\%$ випадків стану без змін у популяції.

ВШ становить $(95/10)/(50/100) = 19,00$. Відповідно шанс відсутності змін стану хворого на ЦП після лікування за наявності чинника становить $95/10 = 9,50$ до 1 і більший, ніж шанс відсутності змін стану за відсутності чинника ($50/100 = 0,50$ до 1) в $19,00$ разів.

ДП – від $9,11$ до $40,00$ разів, $p < 0,0001$.

2.5.4. Погіршення.

Приклад визначення ризику погіршення стану хворого на ЦП після лікування. Показники: кількість хворих на ЦП, стан яких погіршився після лікування і яким не призначали гепатопротектори (чинник ризику), – 75 ; є чинник ризику, немає погіршення стану – 35 осіб; немає чинника ризику, є погіршення стану – 45 осіб; немає чинника ризику, немає погіршення стану – 97 осіб.

Абсолютний ризик (AR) погіршення стану хворого на ЦП після лікування серед тих, хто має чинник ризику, становить $75/(75+35) = 68,2\%$ (частка хворих на ЦП, стан яких погіршився після лікування, серед тих, хто має чинник ризику).

Абсолютний ризик (AR) погіршення стану серед тих, хто не має чинника ризику, становить $45/(45+97) = 31,7\%$ (частка осіб, стан яких погіршився після лікування, за відсутності чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $68,2\% - 31,7\% = 36,5$ процентного пункту.

Відносний ризик (RR) становить $68,2/31,7 = 2,2$ разу.

Частка осіб, що мають чинник ризику, сягає $(75+35)/(75+35+45+97) = 43,70\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $36,5 \times 43,7\% = 16,00$ процентного пункту.

Частка осіб, стан яких погіршується після лікування, сягає $(75+45)/(75+35+45+97) = 47,6\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $16,0/47,6\% = 33,60\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик погіршення стану хворих на ЦП вищий у осіб, яким

не призначають гепатопротектори. Цей чинник ризику зумовлює $33,6\%$ випадків погіршення стану хворих на ЦП після лікування в популяції.

ВШ становить $(75/35)/(45/97) = 4,60$. Відповідно шанс погіршення стану хворих на ЦП за наявності чинника ризику становить $75/35 = 2,10$ до 1 і більший, ніж шанс погіршення стану за відсутності чинника ($45/97 = 0,46$ до 1) в $4,60$ рази.

ДП – від $2,70$ до $7,90$ рази, $p < 0,0001$.

2.5.5. Смерть. Приклад визначення ризику настання смерті хворого на ЦП. Показники: кількість померлих, що хворіли на ЦП, у яких вміст тромбоцитів становив менш ніж $60,0 \times 10^9/\text{л}$, – 150 ; є чинник ризику, немає летального кінця – 25 осіб; немає чинника ризику, настала смерть – 50 осіб; немає чинника ризику, немає летального кінця – 60 осіб.

Абсолютний ризик (AR) смерті серед тих, хто має чинник ризику, становить $150/(150+25) = 85,7\%$ (частка померлих серед тих, хто має чинник ризику).

Абсолютний ризик (AR) смерті серед тих, хто не має чинника ризику, становить $50/(50+60) = 45,5\%$ (частка померлих серед тих, хто не має чинника ризику).

Атрибутивний ризик (RD) становить $85,7\% - 45,5\% = 40,2$ процентного пункту. Відносний ризик (RR) становить $85,7/45,5 = 1,9$ разу.

Частка осіб, що мають чинник ризику, сягає $(150+25)/(150+25+50+60) = 61,40\%$.

Додатковий популяційний ризик (PAR) становить $40,2 \times 61,4\% = 24,70$ процентного пункту.

Частка осіб, які померли, сягає $(150+50)/(150+25+50+60) = 70,2\%$.

Додаткова частка популяційного ризику (PAF) сягає $24,7/70,2\% = 35,20\%$.

Оцінка отриманих результатів показує, що ризик смерті серед хворих на ЦП вищий у осіб, у яких вміст тромбоцитів становив менш ніж $60,0 \times 10^9/\text{л}$. Цей чинник ризику зумовлює $35,20\%$ випадків смерті хворих на ЦП після лікування в популяції.

ВШ становить $(150/25)/(50/60) = 7,20$. Відповідно шанс померти у хворого на ЦП за наявності чинника становить $150/25 = 6,00$ до 1 і більший, ніж шанс померти за відсутності чинника ($50/60 = 0,83$ до 1) в $7,20$ рази.

ДП – від $4,09$ до $12,70$ рази, $p < 0,0001$.

3. Прогнозування у медицині (визначення безпосереднього, віддаленого прогнозу стану здоров'я здорової людини за умов впливу патогенних чинників, зокрема, в екстремальних ситуаціях; прогнозування виникнення хвороби у людини з відповідними чинниками ризику, у здорової людини – за умов впливу патогенних чинників, перебігу, стадії та фази, різних ступенів тяжкості, характеру перебігу, ускладнень, результатів лікування (одужання, поліпшення стану, відсутності змін, погіршення, смерті), наслідків із застосуванням багатовимірного аналізу, який ґрунтується на ймовірнісному методі А. Вальда, з обчисленням прогностичних коефіцієнтів та інформатив-

ности (I) ознак, для оцінки яких обирають найбільш інформативні критерії, з використанням методології моделювання і прогностичної оцінки патологічних процесів, що дає можливість поетапного її використання упродовж будь-якого періоду перебігу хвороби з внесенням коректив до лікарської тактики або ж побудови кривих виживання Р. Каплана – М. Мейєра).

3.1. *Виникнення ЦП.* Для обчислень використовується ретроспективна інформація щодо ризику виникнення хвороби в минулому для різних індивідів.

Спершу розглянемо метод, який ґрунтується на послідовному аналізі А. Вальда. Для застосування цього методу потрібно:

- обчислити діагностичні коефіцієнти (ДК) низки критеріїв на основі концепції умовної ймовірності;
- оцінити I кожного критерію на основі інформативної міри С. Кульбака;
- визначити рівні надійності (значущості): похибки 1-го і 2-го типів неправильного визначення класу для пацієнта.

Для кожної особи можна отримати один із таких розв'язків:

- особа належить до класу А;
- особа належить до класу В;
- бракує інформації для прийняття рішення за вказаних умов [1].

У наведеному прикладі розглядаємо проблему прогнозування ризику виникнення ЦП у чоловіків. Відповідно до двох прогнозованих класів сформовано дві вибірки: 60 чоловіків, хворих на ЦП, і 45 чоловіків, які не мали цієї хвороби. Також маємо базу даних – 105 чоловіків, для яких слід обрати один із двох прогнозів на основі аналізу чинників ризику: особа має високий ризик виникнення ЦП (умова А), низький ризик (умова В). Порогові значення для зарахування особи до класу А чи Б обчислюють за такими формулами:

$$Th A = 10 \lg \frac{1-\alpha}{\beta}, \quad Th B = 10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta}.$$

де α – допустима похибка за умови зарахування особи до класу В; β – допустима похибка за умови зарахування особи до класу А [3].

Якщо сума ДК за послідовного їх додавання більша ніж верхнє порогове значення (або стає меншою за нижнє порогове значення), тоді робимо висновок про приналежність особи до класу А (або В).

Інформацію про хворих подано в табл. 1.

Таблиця 1

Чинники ризику виникнення цирозу печінки (n)

Показник	Значення	Основна група (n = 60)	Контрольна група (n = 45)
1	2	3	4
Надмірне вживання алкоголю	Ні	15	35
	Так	45	10
Обтяжена спадковість	Так	44	12
	Ні	16	33

Закінчення табл. 1

1	2	3	4
Наявність метаболічних хвороб	Так	20	11
	Ні	40	34
Наявність хвороб жовчевих шляхів	Так	32	23
	Ні	28	22
Наявність порушення венозного відтоку	Так	40	12
	Ні	20	33
Застосування лікарських засобів	Так	34	10
	Ні	26	35
Травми	Так	25	8
	Ні	35	37
Гепатит С	Так	25	10
	Ні	35	35
Гепатит В	Так	30	10
	Ні	30	35
Вплив гепатотоксичних речовин	Ні	10	25
	Так	50	20

Опрацювавши інформацію з табл. 1 на основі послідовного аналізу А. Вальда, отримуємо ДК та показники I (табл. 2).

Таблиця 2

Діагностичні коефіцієнти та показники інформативності чинників ризику виникнення цирозу печінки (ДК; I)

Показник	Значення	ДК	I
Надмірне вживання алкоголю	Ні	-4,930	2,690
	Так	5,280	
Обтяжена спадковість	Так	4,390	2,050
	Ні	-4,390	
Наявність метаболічних хвороб	Так	1,350	0,080
	Ні	-0,540	
Наявність хвороб жовчевих шляхів	Так	0,180	0,004
	Ні	-0,200	
Наявність порушення венозного відтоку	Так	3,980	1,480
	Ні	-3,420	
Застосування лікарських засобів	Так	4,070	1,180
	Ні	-2,540	
Травми	Так	3,700	0,620
	Ні	-1,490	
Гепатит С	Так	2,730	0,390
	Ні	-1,250	
Гепатит В	Так	3,520	0,760
	Ні	-1,920	
Вплив гепатотоксичних речовин	Ні	-5,230	1,550
	Так	2,730	

Приклад обчислення ДК щодо вживання алкоголю: $10 \times \lg((45/60)/(10/45)) = 5,28$, де 45/60 – 45 осіб із 60 надмірно вживають алкоголь у основній групі; 10/45 – 10 осіб із 45 надмірно вживають алкоголь у контрольній групі.

Показник I щодо вживання алкоголю: $5,28 \times (45/60 - 10/45) / 2 - 4,93 \times (15/60 - 35/45) / 2 = 2,69$, де 5,28 і -4,93 – ДК щодо вживання і невживання алкоголю; 45 із 60 вживають алкоголь у основній групі, 10 із 45 – у контрольній; 15 із 60 не вживають алкоголь у основній групі, 35 із 45 – у контрольній.

Оскільки в алгоритмі слід враховувати лише ті показники, І яких перевищує 0,5, ми виокремили такі чинники ризику:

- надмірне вживання алкоголю;
- обтяжена спадковість;
- вплив гепатотоксичних речовин;
- наявність порушення венозного відтоку;
- застосування лікарських засобів;
- гепатит В;
- травми.

Приклад 1. Продемонструємо роботу алгоритму на прикладі чоловіка віком 50 років, ЦП у якого буде виявлений пізніше, у віці 53 років. Застосуємо алгоритм прогнозування, враховуючи чинники ризику, наявні у чоловіка в порядку спадання І (табл. 3).

Таблиця 3

Результати алгоритму прогнозування хворого (сума ДК)

Крок алгоритму	Показник	Значення	Сума ДК	Аналіз
1	Надмірне вживання алкоголю	Так	5,28	-6,50<5,28<6,50
2	Обтяжена спадковість	Ні	5,28-4,39 = 0,89	-6,50<0,89<6,50
3	Вплив гепатотоксичних речовин	Так	0,89+2,73 = 3,62	-6,50<3,62<6,50
4	Порушення венозного відтоку	Так	3,62+3,98 = 7,60	7,60>6,50

Як бачимо з табл. 3, алгоритм зупинився на четвертому кроці, коли сума ДК перевищила порогове значення. Тому пацієнта віднесено до класу А з високим ризиком виникнення ЦП.

Приклад 2. Чоловік 49 років, у якого згодом не виявлено ЦП (табл. 4).

Таблиця 4

Результати алгоритму прогнозування хворого (сума ДК)

Крок алгоритму	Показник	Значення	Сума ДК	Аналіз
1	Надмірне вживання алкоголю	3	5,28	-6,50<5,28<6,50
2	Обтяжена спадковість	Ні	5,28-4,39 = 0,89	-6,50<0,89<6,50
3	Вплив гепатотоксичних речовин	Ні	0,89-5,23 = -4,34	-6,50<-4,34<6,50
4	Порушення венозного відтоку	Ні	-4,34-3,42 = -7,76	-7,76<-6,50

Як бачимо з табл. 4, алгоритм зупинився на етапі, коли сума ДК стала менша за нижнє порогове значення. Тому пацієнта віднесено до класу В із низьким ризиком виникнення ЦП. Отже, цей спосіб можна

успішно використовувати на ранніх стадіях для прогнозування ризику виникнення ЦП у майбутньому.

Наш приклад прогнозування виникнення ЦП за допомогою кривих виживання [7] охоплює інформацію про 26 хворих на гепатит. Хворих поділено на дві групи залежно від наявності гепатиту В чи С (табл. 5, рис. 1).

Таблиця 5

Статистичні показники хворих на гепатит В і С (t; n; L; Se; LL; UL)

Rx=A (гепатит С)						
Тривалість періоду до виникнення ЦП (t), дні	Кількість осіб у групі ризику, n	Кількість подій (виникнення ЦП), n	Ймовірність виживання (без ЦП), L	Стандартна похибка, Se	Нижня межа 95,0% ДІ, LL	Верхня межа 95,0% ДІ, UL
59	13	1	0,923	0,074	0,789	1,000
115	12	1	0,846	0,100	0,671	1,000
156	11	1	0,769	0,117	0,571	1,000
268	10	1	0,692	0,128	0,482	0,995
329	9	1	0,615	0,135	0,400	0,946
431	8	1	0,538	0,138	0,326	0,891
638	5	1	0,431	0,147	0,221	0,840
Rx=B (гепатит В)						
353	13	1	0,923	0,073	0,789	1,000
365	12	1	0,846	0,100	0,671	1,000
464	9	1	0,752	0,126	0,542	1,000
475	8	1	0,658	0,141	0,433	1,000
563	7	1	0,564	0,149	0,336	0,946

Побудуємо криві Р. Каплана – М. Мейєра для кожної групи (рис. 1).

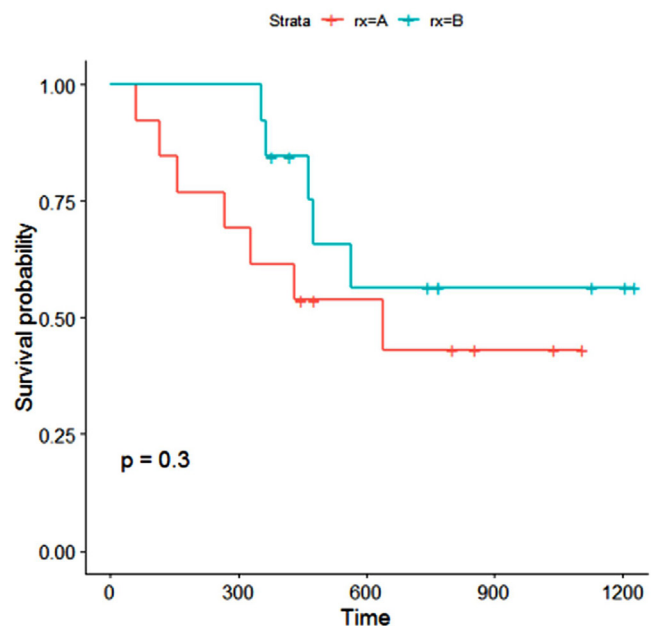


Рис. 1. Криві Р. Каплана – М. Мейєра для виникнення ЦП.

Проаналізувавши графіки, доходимо висновку, що тип гепатиту не може бути обраний як предиктивна ознака тривалості здорового життя (без виникнення ЦП), оскільки статистичні відмінності у двох групах, утворених за цією ознакою, недостатньо достовірні.

3.2. *Ускладнення ЦП.* Таким же актуальним, як і питання виникнення ЦП, є комплексне врахування можливих чинників ризику кровотечі з варикозних вен стравоходу у чоловіків, хворих на ЦП, з метою запровадження стандартизованої процедури її прогнозування. З цією метою опрацьовано комплекс чинників ризику кровотечі шляхом порівняльного аналізу їх частоти в групах чоловіків, хворих на ЦП (252 особи – з кровотечею і 252 особи – без кровотечі) з подальшим визначенням показника І чинників і їх прогностичної цінності щодо використання в системі популяційної оцінки рівня ризику зі застосуванням методу А. Вальда (табл. 6).

Таблиця 6

**Чинники ризику виникнення кровотечі
з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС)
у хворих на цироз печінки (n)**

Показники	Значення	Основна група (n = 252)	Контрольна група (n = 252)
ВРВС	ВРВС II–III ступенів	224	127
	ВРВС I ступеня	28	125
Класи ЦП	A	158	201
	B	85	49
	C	9	2
Червоний колір стінок варикозних вузлів	Так	167	106
	Ні	85	146
Зловживання алкоголем	Так	59	19
	Ні	193	133
Наявність тромбозів ворітної вени	Так	179	125
	Ні	73	127
Градiєнт печінкового венозного тиску	≥12 мм рт. ст.	53	21
	<12 мм рт. ст.	199	131

Алгоритм прогнозування кровотечі з варикозних вен стравоходу у чоловіків, хворих на ЦП, за комплексом чинників ризику наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Алгоритм прогнозування кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу у чоловіків, хворих на цироз печінки, за комплексом чинників ризику (ДК; І)

Показники	Значення	ДК	І
1	2	3	4
Розмір ВРВС	ВРВС II–III ступенів	2,400	1,725
	ВРВС I ступеня	-6,500	

Закінчення табл. 7

1	2	3	4
Класи ЦП	A	2,400	0,907
	B	3,600	
	C	6,500	
Червоний колір стінок варикозних вузлів	Так	2,000	0,523
	Ні	-2,300	
Зловживання алкоголем	Так	4,900	0,456
	Ні	-0,800	
Наявність тромбозів ворітної вени	Так	1,600	0,425
	Ні	-2,400	
Градiєнт печінкового венозного тиску	≥12 мм рт. ст.	4,000	0,296
	<12 мм рт. ст.	-0,600	

Примітки: За кожним із чинників визначають відповідні коефіцієнти й послідовно їх додають. Досягши суми ДК (порогової суми (ПС) коефіцієнтів) (–13 або +13), за допомогою шкали визначають рівень ризику (табл. 8).

Таблиця 8

**Шкала оцінки ризику кровотечі
з варикозно розширених вен стравоходу (сума ДК)**

Сума ДК ≤ -13*	-13 ≤ сума ДК ≤ 13	Сума ДК ≥ 13
Мінімальний ризик	Невизначений ризик	Високий ризик

Примітки: * – якщо α і β дорівнюють 0,05, то $10 \times \lg((1-0,05)/0,05) = 13$ (заокруглено). Нижня межа = $10 \times \lg(0,05/(1-0,05)) = -13$ (заокруглено).

Алгоритм ґрунтується на використанні прогностичного значення найбільш інформативних чинників і структурно має вигляд таблиці, що містить індикатори оцінки – ДК і шкалу оцінки результату прогнозування. До алгоритму внесено лише незалежні ознаки прогнозування. У випадках, коли сила кореляційного зв'язку (±гху) між чинниками перевищувала ±0,70, один із чинників виключали із переліку індикаторів. Застосування табличного алгоритму реалізує патометричний підхід до оцінювання ризику. Принцип прийняття прогностичного рішення зводиться до додавання ДК, за умов дотримання послідовності аналізу індикаторів [2]. Відомо, що ПС не лише враховує наявні індикатори, але й зводить до мінімуму кількість кроків прогностичної технології завдяки застосуванню інформативних критеріїв [4].

Приклад застосування алгоритму: Олег Н., 45 років, хворіє на ЦП. Для прогнозування ризику кровотечі з варикозних вен стравоходу у хворого на ЦП за комплексом чинників відповідно до інформації з медичної документації та опитування хворого з'ясовано, що у нього ВРВС II ступеня (+2,4), клас ЦП С (+6,5), червоний колір стінок варикозних вузлів стравоходу (+2,0), зловживає алкоголем (+4,9). Процедуру прогнозування зупинено, оскільки досягнуто прогностичного

порога (ПП) ПС = (+2,4) + (+6,5) + (+2,0) + (+4,9) = +15,8, тобто ПП > 13,0. Оскільки досягнуто порогової прогностичної суми, можна з достатньою для популяційного рівня достовірністю констатувати наявність високого ризику кровотечі з ВРВС у хворого на ЦП.

З метою прогнозування виникнення кровотечі з ВРВС у хворих на ЦП шляхом визначення активності чинника згортання крові побудовано й проаналізовано криві Р. Каплана – М. Мейєра. Виявлено достовірну ($p = 0,049$) розбіжність кривих Р. Каплана – М. Мейєра в бік зменшення ймовірності виживання без ускладнень у хворих із низькою активністю чинника згортання крові (медіана виживання (Ме) – 2,0 дні, 95,0% ДІ 1,0–17,0) порівняно з нормальним і високим рівнем (Ме = 28,0; 95,0% ДІ 10,0–71,0). У вказаному випадку медіану виживання і ДІ визначали за допомогою комп'ютерної програми. Нижче, як приклад, наведено один із методів обчислення. Нехай маємо 30 пацієнтів і знаємо, через скільки днів у кожного з них виникло ускладнення. Обчислюємо медіану. Далі обчислюємо межі ДІ:

Порядковий номер пацієнта з нижньою межею $0,5 \times 30 - 0,98 \times \sqrt{30} = 10$.

Порядковий номер пацієнта з верхньою межею $0,5 \times 30 + 1 + 0,98 \times \sqrt{30} = 21$.

Розташовуємо пацієнтів у порядку зростання кількості днів до ускладнення і виявляємо, що в 10 пацієнтів ця кількість становить 1 день, у 21 – 17 днів.

Імовірність виживання без ускладнень статистично достовірно підвищується за умови зростання активності чинника згортання крові: відносний ризик (RR) = 0,91 (95,0 % ДІ 0,11–0,98). Відповідно що вища активність чинника згортання крові у хворих на ЦП, то менший ризик ускладнення. Пацієнти із низькою активністю чинника згортання крові мають більший ризик виникнення ускладнень, ніж хворі з нормальною і підвищеною активністю чинника. Тобто показник активності чинника згортання крові можна вважати діагностичним критерієм виникнення ускладнень і розглядати як один із предикторів їх виникнення.

Методом оцінювання ймовірності виживання без ускладнень вивчали закономірності появи несприятливих подій упродовж певного часу (60 діб) у обстежених хворих. Несприятливими подіями вважали ускладнення – виникнення кровотечі з ВРВС. Початковою точкою відліку обрали дату шпиталізації, кінцевою – дату виявлення у пацієнта ускладнення (нецензуровані дані) або дату останньої інформації про те, що він перебував під спостереженням, – дату виписки (цензуровані дані). Часом очікування вважали період від початку дослідження до підсумкової події (ускладнення). Аналіз виконали з побудовою кривих виживання Р. Каплана – М. Мейєра, що характеризують імовірність пережити певний проміжок часу після настання початкової події. Для характеристики середнього рівня появи несприятливої події застосовували показник медіани виживання, який характеризує момент часу, до якого без ускладнень доживає половина (50,0 %) спостережуваної кількості

пацієнтів. Для визначення вірогідності різниці показників виживання застосовували логранк-тест (логарифмічний ранговий критерій; logrank test) із поправкою К. Єйтса на безперервність [8].

Для оцінювання значення показника активності чинника згортання крові, як чинника виникнення ускладнень, виконали регресійний аналіз пропорційних ризиків П. Кокса. Визначали відношення ризиків, що за значення >1 свідчать про підвищений ризик, за значення <1 – про знижений ризик підвищення показника. Критичне значення показника статистичної значущості $p < 0,05$ брали для всіх видів аналізу [5].

ДІ для відносних величин визначали за методом Е. Вілсона з поправкою на безперервність за допомогою онлайн-калькулятора [6] (табл. 9, 10).

Таблиця 9

Медіани виживання без ускладнень у хворих на цироз печінки залежно від показника активності чинника згортання крові (Ме; ДІ; p ; χ^2 (хі-квадрат))

Показник активності чинника згортання крові	Ме, дні	95,0% ДІ	Логранк-тест (p)
Менше від норми	2	1–17	$\chi^2 = 3,81$
Норма і більше	28	10–71	$p = 0,049$

Таблиця 10

Ризик ускладнень у хворих на цироз печінки залежно від показника активності чинника згортання крові (RR; ДІ; p)

Чинник	RR	95,0% ДІ	p
Показник активності чинника згортання крові	0,91	0,11–0,98	<0,001

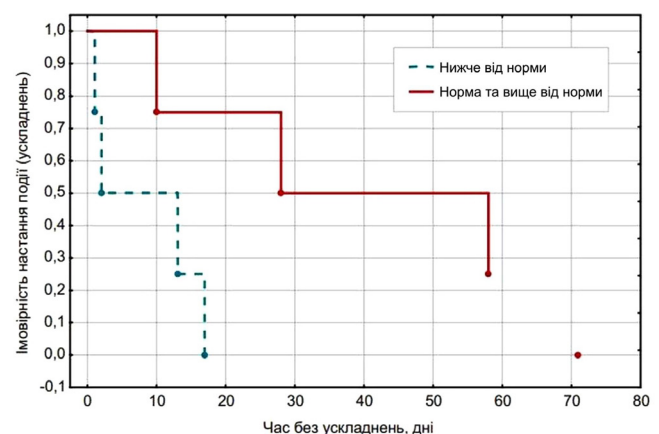


Рис. 2. Криві кумулятивних частот до появи ускладнень у хворих на ЦП залежно від показника активності чинника згортання крові.

Пояснюючи рис. 2, зазначимо, що по осі X вказано час (дні), а по осі Y – ймовірність ненастання ускладнення. Наприклад, на десятий день ймовірність нена-

стання ускладнення для тих, у кого показник активності чинника згортання крові в нормі, становить 75,0 %, для тих, у кого менше від норми, – 50,0 %.

3.3. *Прогнозування летальності.* Прогнозування летальних випадків у хворих на ЦП – одна з важливих ланок вивчення хвороби. Зібрано інформацію про 57 хворих на ЦП, які померли. Контрольну групу сформовано з 30 пацієнтів без летальних випадків. На основі послідовного аналізу А. Вальда та оцінки показника І ознак за мірою С. Кульбака з поправкою К. Єйтса на безперервність складено діагностичну таблицю прогнозування настання смерті у хворих на ЦП (табл. 11).

Таблиця 11

Прогностичні чинники настання смерті у хворих на цироз печінки (ДК; І)

Чинник ризику	Градация ознаки	ДК	І
Тривалість хвороби	<10 років	-7,300	6,052
	>10 років	9,200	
Наявність ВРВС	Ні	-7,300	6,051
	Так	9,200	
Гепатопульмональний синдром	Ні	-7,300	6,050
	Так	9,200	
Цирозна кардіоміопатія	Так	9,200	6,049
	Ні	-7,300	
Подовження інтервалу QT	Ні	-4,800	3,990
	Так	8,500	
Гепаторенальний синдром	Так	7,500	2,500
	Ні	-3,200	
Печінкова енцефалопатія	Ні	-2,600	1,920
	Так	7,000	

Внівши отримані під час обстеження хворого діагностичні симптоми в таблицю, знайдемо відповідні їм ДК. За суми ДК +20 імовірність прогнозу летального випадку становила 99,0 % ($p < 0,01$). За суми ДК -20 імовірність помилки прогнозу відсутності летального випадку становила $p < 0,01$. Якщо сума перебуває в межах від -20 до +20, то це свідчить про недостатність наявної інформації для прийняття рішення за умови 1,0% рівня значущості («невизначена відповідь» – в 1,0 % випадків можна припуститися помилки – прийняти неправильне рішення, поставити неправильний діагноз).

Для демонстрації застосування прогностичної таблиці наводимо клінічний випадок. Хворий Л., 55 років, тривалість ЦП 11 років (+9,2), наявність ВРВС (+9,2), гепатопульмонального синдрому немає (-7,3), цирозної кардіоміопатії немає (-7,3), подовження інтервалу QT (+8,5), гепаторенальний синдром (+7,5), печінкова енцефалопатія (+7). Сума ДК = 26,8. За допомогою діагностичної процедури спрогнозовано летальний випадок у хворого з імовірністю похибки $p < 0,01$.

Для побудови кривих виживання Р. Каплана – М. Мейєра розглянемо групу хворих на цирозну кардіоміопатію. Час виживання цих хворих вказано у днях – 6, 12, 21, 27, 32, 39, 43, 43, 46*, 89, 115*, 139*,

181*, 211*, 217*, 261, 263, 270, 295*, 311, 335*, 346*, 365* (зірочка означає, що ці хворі досі живі після такої кількості днів спостереження) (табл. 12).

Таблиця 12

Оцінка виживання хворих на цироз печінки методом Р. Каплана – М. Мейєра (t; d; n; d/n; 1-d/n; L)

Тривалість періоду до виникнення події (t), дні	Кількість смертей, d	Живі на початок дня, n	Імовірність смерті, d/n	Імовірність виживання, 1-d/n	Імовірність дожити до кінця періоду, L
6	1	23	0,0435	0,9565	0,9565
12	1	22	0,0455	0,9545	0,9565* 0,9545 = 0,9130
21	1	21	0,0476	0,9524	0,913* 0,9524 = 0,8695
27	1	20	0,0500	0,9500	0,8695* 0,95 = 0,8260
32	1	19	0,0526	0,9474	0,7826
39	1	18	0,0556	0,9444	0,7391
43	2	17	0,1176	0,8814	0,6522
89	1	14	0,0714	0,9286	0,6056
261	1	8	0,1250	0,8750	0,5299
263	1	7	0,1429	0,8571	0,4542
270	1	6	0,1667	0,8333	0,3785
311	1	4	0,2500	0,7500	0,2839

Час t, для якого загальна ймовірність виживання в кінці конкретного періоду L становить 0,50, називається *медіанним часом виживання*. Графік відображає зв'язок між імовірністю виживання (на осі Y) і часом, який минув від початку спостереження (на осі X), і складається із горизонтальних та вертикальних ліній. Крива виживання будується як крокова функція: імовірність виживання залишається незмінною між подіями, навіть якщо є проміжні цензуровані спостереження [9] (рис. 3).

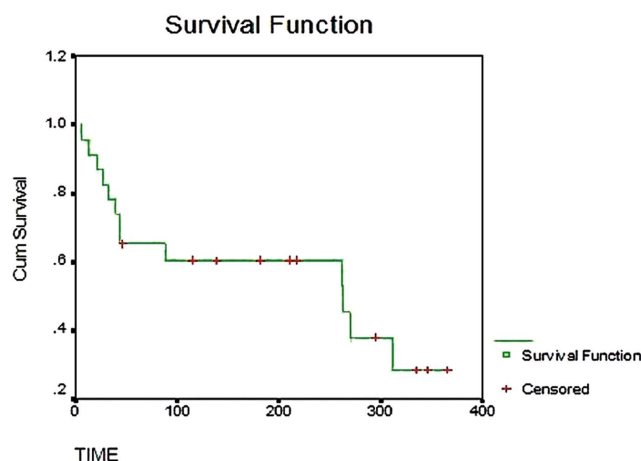


Рис. 3. Оцінка кривої виживання Р. Каплана – М. Мейєра для групи хворих із цирозною кардіоміопатією.

Висновки. Визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування відіграють важливу роль у медицині, адже у практиці лікаря щоденно трапляються ситуації, які потребують з'ясування оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості й результатів лікування, а тому

визначення мають бути чіткі та зрозумілі. Залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо. Як наслідок, можна створити план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

Список літератури

1. Вальд А. Последовательный анализ. Москва: Физмагиз; 1960. 307 с. (Wald A. Sequential analysis. Moscow: Fizmagiz; 1960. 307 p.). (Russian)
2. Григорова А.О. Лікування і реабілітація при пошкодженнях та запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки із урахуванням психофізіологічного стану пацієнтів [дисертація]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т; 2017. 39 с. (Grigorenko A.O. Treatment and rehabilitation of injuries and inflammatory diseases of the maxillofacial area, taking into account the psychophysiological condition of patients [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv. nat. med. university; 2017. 39 p.). (Ukrainian)
3. Мулеца О, Снитюк В, Герзанич С. Метод нечіткої класифікації на основі послідовного аналізу Вальда. Automation of Technological and Business Processes. 2020;11:35–42 (Mulesa O, Snytyuk V, Gerzanich S. The method of fuzzy classification based on Wald's sequential analysis. Automation of technological and business processes. 2020;11:35-42). (Ukrainian)
4. Терешкін КІ. Прогностичне та диференційно-діагностичне значення клініко-генеалогічних факторів ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у осіб молодого віку, хворих на остеоартроз, на тлі ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017;17(1):199–204 (Tereshkin KI. Prognostic and differential diagnostic value of clinical and genealogical risk factors for disorders of the structural and functional state of bone tissue in young people with osteoarthritis on the background of obesity. Actual Problems of Modern Medicine. 2017;17(1):199-204). (Ukrainian)
5. Azimmatul I. The Use of Cox Regression Model to Analyze the Factors that Influence Consumer Purchase Decision on a Product. Agriculture and Agricultural Science Procedia. 2015;3:78-83. <https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2015.01.017>
6. Brown B, Suesse T, Yap V. Wilson Confidence Intervals for the Two-Sample Log-Odds-Ratio in Stratified 2x2 Contingency Tables. Communication in Statistics-Theory and Methods. 2012;41:3355-3370. <https://doi.org/10.1080/03610926.2011.560779>
7. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. Int J Ayurveda Res. 2010;1(4):274-278. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794>
8. Royston, P, Parmar, MK. Augmenting the logrank test in the design of clinical trials in which non-proportional hazards of the treatment effect may be anticipated. BMC Med Res Methodol. 2016;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0110-x>
9. Sullivan L. Essentials of Biostatistics in Public Health. Publisher: Jones & Bartlett Learning; 3rd edition Feb 28, 2017. 378 p.

Стаття надійшла до редакції журналу 06.05.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення друге

О. П. Фаюра, А. О. Максимук, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко

Вступ. Незважаючи на найновіші надбання сучасної медицини, до сьогодні залишаються невідомими безпосередні етіологічні чинники багатьох хвороб або неможливо з'ясувати значущість кожного чинника у їх виникненні. Тому теорія чинників ризику надзвичайно актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини. Часто трапляються ситуації, за яких потрібно визначити оптимальну тактику курації хворого, адже профілактична, лікувальна та реабілітаційна діяльність лікаря вимагає своєчасного прогнозування ймовірності виникнення, подальшого перебігу патологічного процесу, його ускладнень, рецидивів під впливом певних чинників навколишнього середовища, загрозливих і термінальних станів, побічних дій лікарських засобів. А тому необхідність практичного розв'язання вказаних проблем стала основою виникнення теорії чинників ризику та методів прогнозування.

Мета. Описати значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині, використавши літературні джерела, навести конкретні приклади їх застосування у власній клінічній практиці.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізів, бібліосемантичний метод аналізу актуальних наукових досліджень стосовно вивчення значення чинників ризику, а також методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині. Пошук джерел здійснено в наукометричних базах інформації PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: чинники ризику, одночинниковий аналіз, багаточинниковий аналіз.

Результати. Поняття ризику, як імовірності якоїсь несприятливої події або результату, найчастіше використовується в аналітичних дослідженнях, що мають на меті з'ясування причин виникнення та їх поширеності щодо певних явищ. Ризик не можна вимірювати за результатами оцінювання інформації про одну особу. Його визначають на основі вибіркового спостереження за групою осіб, яка перебуває під впливом певного чинника (експонована група). Чинники ризику – це потенційно патогенні чинники, за контакту з якими може виникнути певна хвороба. Повноцінний аналіз патологічних процесів, оцінки чинників ризику та власне ризиків неможливий без прогнозування, а також багаточинникового аналізу, який найчастіше ґрунтується на ймовірнісному методі А. Вальда чи побудові кривих виживання. У практичній охороні здоров'я або в медико-соціальних дослідженнях і в клінічних працях часто необхідно виявити тенденції (прогнозувати) в змінах досліджуваного явища.

Висновки. Визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування відіграють важливу роль у медицині, адже у практиці лікаря щоденно трапляються ситуації, які потребують з'ясування оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості і результатів лікування, а тому визначення мають бути чіткі та зрозумілі. Залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо. Як наслідок, можна скласти план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

Ключові слова: ризик, відносний ризик, абсолютний ризик, шанс, прогноз.

The Importance of Risk Factors, Methods of Their Calculation and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Their Use in Own Clinical Practice) – Second Notice

O. Fayura, A. Maksymuk, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, S. Tolopko, M. Ferko

Introduction. Despite the latest advances in contemporary medicine, the direct etiological factors of many diseases either remain unknown, or it is impossible to determine the significance of each of them in their occurrence. This is why the theory of risk factors is extremely relevant for both theoretical and practical medicine. There are also often situations in which it is necessary to determine the optimal tactics of patient care, because preventive, curative and rehabilitation activities of the doctor require timely prediction of the occurrence probability, further course of the pathological process, its complications, recurrences under the influence of certain environmental factors, threatening and terminal stages, side effects of drugs. Therefore, the need for a practical solution to these problems has become the basis for the theory of risk factors and prognosis methods.

The aim of the study. Describe the importance of risk factors and methods of their calculation and evaluation, prognosis in medicine, using literature sources, provide specific examples of their use in own clinical practice.

Materials and methods. Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the current researches concerning studying of the importance of risk factors and a technique of their calculation and estimation, prognosis in medicine were used. Sources were searched in scientometric databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by keywords: risk factors, one-way analysis, multi-factor analysis. 54 literary sources in English and Ukrainian, which highlight the importance of risk factors and methods of their calculation and evaluation, prognosis in medicine were selected and analyzed, we describe the results of their use in our own clinical practice.

Results. The concept of risk, as the probability of an adverse event or outcome, is most often used in analytical studies, which are planned to identify the causes and their prevalence of certain conditions. "Risk" cannot be measured directly by the results of information evaluation in one person, but is calculated on the basis of selective observation of a group of persons who are under the influence (exposed group) of a certain factor. Risk factors are potentially pathogenic factors, in contact with which a person may develop a disease. A full analysis of pathological processes, assessment of risk factors and actual risks are impossible without prognosis, as well as multivariate analysis, which

is often based on the probabilistic method of A. Wald or the survival curves construction. In practical health care, cases of medical and social research and in clinical studies, it is often necessary to identify the trends (predict) in changes of a certain condition.

Conclusions. Determining the risk factors, calculating the actual risks and prognosis play an important role in medicine, because in the doctor's practice there are daily situations that need to determine the optimal tactics taking into account trends, course, severity and results of treatment, therefore, their definition/calculation must be clear and understandable. Depending on the case, the doctor can use the analysis of the score for certain factors, create risk groups, develop a monitoring plan etc. As a result, it becomes possible to create a plan of preventive measures and timely correction of treatment.

Keywords: risk, relative risk, absolute risk, chance, forecast.

Відомості про авторів

1. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; + 38(096)814-17-49, +38(032)271-27-65; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
2. Максимук Андрій Олександрович; Львівський національний університет імені Івана Франка, кафедра міжнародного економічного аналізу та фінансів (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 19; +38(032)239-46-02); кандидат економічних наук, доцент кафедри; 79025, м. Львів, вул. Озерна, 2, кв. 2; + 38(067)672-35-45; andriy.maksymuk@lnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5119-0380>
3. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
4. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); докторка медичних наук, професорка; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)500-74-77, +38(032)270-44-20; marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
5. Циганик Лілія Володимирівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Наукова, 41, кв. 73; +38(067)957-71-25; ltsyhanyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6165-5586>
6. Толопко Соломія Ярославівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 71118, м. Львів, вул. Масарика, 16, кв. 51; +38(096)753-10-34; solomia_tol@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4940-3850>
7. Ферко Марія Романівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 81118, Львівська обл., Пустомитівський р-н, с. Ставчани, вул. Сагайдачного, 53; +38(067)285-90-21; marija353@email.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5932-6991>



Н. В. Іленьків¹, З. О. Білоус², О. О. Абрагамович²,
М. О. Абрагамович², Н. А. Мазур¹, Р. Б. Іваночко²

¹ Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті
філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного
товариства «Укрзалізниця»

² Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Відсутність перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда (огляд літератури; опис клінічного випадку)

Вступ. Велика поширеність, інвалідизація у працездатному віці, значна летальність, що характерні для серцево-судинних хвороб (ССХ), визначаються як глобальна медико-соціальна проблема. Так, виявлення випадків ССХ майже подвоїлося – з 271 мільйона у 1990 р. до 523 мільйонів у 2019 р. [10]. Темпи поширеності ССХ зростають і в країнах з високим рівнем життя, де вони раніше знижувалися. Поширеність ССХ в Україні за останні 30 років зросла в 3,5 разу. У світі ССХ лідирують у структурі смертності (в Україні частка ССХ у загальній структурі смертності становить 64,3 %) і є одним із основних чинників інвалідності [1, 2, 6, 10].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – найпоширеніша форма ССХ – перебуває на передових позиціях за поширеністю, інвалідизацією та летальністю (в Україні в структурі загальної смертності 22,3 %), що завдає значних економічних втрат як в Україні, так і в усьому світі [8, 10].

Сучасна клінічна медицина досягла вагомих успіхів у діагностиці уражень ССХ, зокрема ІХС, завдяки залученню новітніх клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження [3, 10].

Водночас слід зазначити, що для більшості хвороб, у т. ч. й ІХС, не характерні патогномонічні клінічні та лабораторні ознаки, а інструментальні обстеження – від рутинних методів, таких як ЕКГ, до найсучасніших, таких як мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), – не завжди дають змогу остаточно верифікувати діагноз [4, 5].

У клінічній практиці ми стикаємося з некоректною інтерпретацією отриманих результатів комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження, і тоді схилиємося до гіпер-, а в деяких випадках – гіподіагностики уражень серцево-судинної системи (ССС), призначаючи неадекватне лікування з усіма небажаними, а то й летальними наслідками.

У рутинній клінічній практиці часто застосовується гіпердіагностика ІХС, за маскою якої ховаються інші ураження ССС, достовірний діагноз яких констатує лише патологоанатом [5]. Інколи причиною цього може бути наявність у хворої людини орфанних хвороб.

Мета дослідження. Зробити огляд літератури та опис клінічного випадку з метою з'ясувати особливості клінічного стану та діагностики у хворих із вродженою відсутністю перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізів, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень вродженої відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: вроджена відсутність перикарда, некомпактність міокарда. Відібрано й проаналізовано 51 джерело англійською та українською мовами, в яких висвітлено епідеміологію вродженої відсутності перикарда й некомпактності міокарда, їх клінічні та діагностичні особливості; описано клінічний випадок.

Результати дослідження та їх обговорення. За статистичними показниками, вроджена відсутність перикарда частіше трапляється у чоловіків, ніж у жінок (3,0:1,3 відповідно), незалежно від наявності чи відсутності обтяженої спадковості [43]. Відсутність лівої половини перикарда частіше фіксують у чоловіків (61,04 %), ніж у жінок (38,96 %). Повний право-/лівобічний дефект становить 9,0 % усіх випадків такої аномалії. Загалом часткові дефекти перикарда сягають 30,48 % усіх аномалій розвитку серцевої сумки. Найчастіше (у 70,0 % випадків) відзначається повний лівобічний дефект (у популяції, за різними літературними джерелами, від 0,0001 до 0,044 %) [43].

Формування перикарда починається з 3-4-го тижня ембріонального розвитку. Розташовані в шийному відділі над жовтковим мішком дві серцеві бульбашки, наближаючись одна до одної, формують єдину серцеву трубку з дорсальної і вентральної бриж. З боків розташовуються дві первинні навколосерцеві порожнини, які зі зникненням вентральної брижі зливаються в єдину плевроперитонеальну порожнину. За ходом жовткових і пупкових судин утворюється мезодермальна складка, що росте в дорсальному напрямку між зачатками серця та шлунка. З правого й лівого стовпів на задньобічних стінках вторинної порожнини формуються костальна та люмбальна мезодермальні складки, що ростуть у центральному напрямку. Разом із попередньою складкою вони формують первинну діафрагму – мембрану В. Гіса, відокремлюючи черевну порожнину від плевроперикардіальної. Одночасно з цими процесами за ходом кув'єрових проток утворюються бічні складки серозної оболонки, які, еволюціонуючи, поділяють плевроперикардіальну порожнину на дві частини: плевральну та перикардіальну [5].

І серцевий, і легеневі зачатки зміщуються з шийної ділянки в грудну порожнину, прямуючи до перикардіальної та плевральної порожнин відповідно.

Передчасна атрофія лівої кув'єрової протоки призводить до невідділення порожнини перикарда від лівої плевральної порожнини [25, 46]. Як наслідок, найчастіше трапляється відсутність лівої половини перикарда. Якщо ж плевроперикардіальні складки не формуються, зачатки серця і легень опиняються в єдиній плевроперикардіальній порожнині [5, 25, 46].

Власне перикард формується з двох листків: фіброзного, що сформований переважно з колагенових із незначним включенням еластинових волокон, і серозного (епікард), що має пристінкову та нутрощеву пластини і вміщує серце та корені великих судин. Пристінкова та парієтальна пластини переходять одна в одну на основі серця в місці, де фіброзний перикард зрощений із адвентицією великих судин: аорти, легеневого стовбура, порожнистих вен. Фіброзний листок є продовженням адвентиції магістральних судин, а знизу прикріплений до сухожильного центра діафрагми. Між листками перикарда розміщена порожнина з перикардіальною рідиною.

Перикард складається з трьох відділів: переднього (груднинно-ребрового) – з'єднаний із грудниною груднинно-осердною зв'язкою, нижнього (діафрагмового) – зрощений із сухожильним центром діафрагми та середостінного (правого й лівого) – ділянка зрощена з середостінною плеврою. Зліва і справа між перикардом і плеврою міститься діафрагмовий нерв, ззаду перикард прилягає до грудної аорти, стравоходу, непарної та напівнепарної вен.

У порожнині перикарда між серцем, великими судинами і власне перикардом розташовані досить глибокі кишені – пазухи (поперечна пазуха перикарда, коса пазуха перикарда). Поперечна пазуха розміщена на основі серця й обмежена висхідною аортою, легеневим стовбуром, правим передсердям і верхньою

порожнистою веною. Коса пазуха перикарда розміщена на його діафрагмовій поверхні й обмежена лівими легеневими венами, нижньою порожнистою веною, лівим передсердям і перикардом.

Перикард живлять перикардіальна гілка грудної частини аорти й гілки діафрагмових артерій. Одноименні вени впадають у плечоголовні, непарну та напівнепарну вени. Нервова сітка перикарда формується гілками блукаючого та діафрагмового нервів, а також шийних і грудних нервів, які відходять від правого і лівого симпатичного стовбурів вегетативної нервової системи [9, 12].

Перикард підтримує нормальну геометрію камер серця, обмежує короткочасне його розтягнення, забезпечує синхронну роботу та взаємодію шлуночків, адекватний викид крові, мінімізує тертя, вирівнює сили гравітації, захищає від інфікування, фіксує серце в ділянці середостіння тощо [7].

Вроджену відсутність перикарда вперше докладно описав у 1973 р. британський лікар М. Beillie, але перша відома згадка про дефект перикарда датована 1559 р. і належить італійському хірургові-анатомові R. Colombo [36].

Ця аномалія може бути тотальною або частковою, асоційованою чи не асоційованою із плевральною або черевною порожнинами. Досить часто вона трапляється з іншими вродженими вадами серця, наприклад, із дефектом міжпередсердної перегородки (МПП), відкритою артеріальною протокою, тетрадою Е.-Л. Фалло, стенозом мітрального клапана, з вадами діафрагми, легень, нирок [15]. Також цю аномалію фіксували у хворих із синдромом Ф. Паллістера – В. Кіліана (трисомія 12-ї пари хромосом), що характеризується розумовою відсталістю, та з аномаліями обличчя (високий випуклий лоб, короткі ніс і шия), синдромом А. Марфана, а також у хворих із дефектами сполучної тканини аорти [11, 12].

Досліджуючи наукову літературу, доходимо висновку, що більшість випадків цієї вади є асимптомними й переважно діагностуються випадково, в діагностичних дослідженнях з інших причин або під час розтину [16, 50].

Досить часто це відхилення можна переплутати з такими хворобами, як аневризма серця, ІХС, дефекти мітрального клапана чи передсердної перегородки. У третини хворих аномалія виявляється болем за грудниною, також рідше можливі такі скарги, як задишка, запаморочення, брадикардія, сухий кашель, серцебиття [5, 31].

Під час запису електрокардіограми (ЕКГ) характерні відхилення осі серця вправо та блокада правої ніжки пучка В. Гіса. Загалом зміни на ЕКГ не характерні за відсутності перикарда, оскільки перикард є електрично інертним [27, 28], тому лише на основі ЕКГ-ознак діагноз поставити не можна, позаяк вони можуть бути і за наявності інших патологічних станів, таких як трикуспідальна та легенева регургітація, дефект МПП, перевантаження об'ємом правого шлуночка (ПШ) тощо [12].

На ехокардіографії (Ехо-КГ) у такого хворого спостерігатимуться збільшені ПШ та праве передсердя (ПП), значна регургітація на тристулковому клапані (ТК) внаслідок натягу хорд [19, 51].

У хворих із лівобічним дефектом перикарда на рентгенограмі можна бачити випуклість лівої верхньої межі серця (виражена легенева артерія), високе положення серця. Цінним також буде проведення штучного пневмотораксу та ангіографії, що дасть змогу виявити можливий рух вушка передсердя або навіть усього серця через дефект перикарда у плевральну порожнину [23, 51].

У разі повної відсутності перикарда досить лише клінічно-рентгенологічних ознак, щоб діагностувати цю аномалію ще за життя хворого. Тоді важливо зафіксувати патологічну рухомість серця, зміщення його меж вліво аж до передньої аксілярної лінії під час обстеження хворого, що лежить на боці. За наявності правобічного дефекту перикарда на рентгенограмі грудної клітки у хворого може бути виражена випуклість правих меж серця, що маскується під ушкодження ПП [21, 23].

Хоча ураження перикарда досить поширені в клінічній практиці й з ними стикаються лікарі різних спеціальностей [35, 47], проте вони можуть бути досить складними з позиції клінічної діагностики та відповідно надання допомоги хворим. Найважливішими методами діагностики сьогодні вважають Ехо-КГ, МРТ і мультимодальну візуалізацію [4, 13, 14, 51].

Згідно з практичними рекомендаціями робочої групи зі застосування мультимодальної серцево-судинної візуалізації 2020 р. [4], основними характеристиками Ехо-КГ є її рутинна доступність, низька вартість, безпечність, можливість виконання біля ліжка хворого у невідкладних ситуаціях, портативність, висока частота кадрів, те, що її можна виконувати паралельно зі спірометрією та під час штучної вентиляції легень (ШВЛ); комп'ютерної томографії (КТ) (метод другої лінії) – здатність виявити кальциноз перикарда, асоційовані/екстракардіальні ураження, допомогти оптимально планувати потенційне оперативне втручання; МРТ (теж метод другої лінії) – можливість оцінювати стан тканинної структури, виявляти ознаки запалення. Основні недоліки Ехо-КГ – обмежене «вікно», вузьке поле огляду, технічні обмеження за наявності ожиріння, хронічної обструктивної хвороби легень або в післяопераційному періоді, а також відносна операторзалежність, низьке співвідношення сигналу до шуму перикарда, обмежена можливість характеризувати тканинну структуру; КТ – застосування йонізуючої радіації, внутрішньовенно йодовмісних контрастів, те, що оцінювання функцій серця можливе лише під час ретроспективного дослідження, а інтерпретація отриманої інформації за наявності тахікардії або у хворих із нестабільним ритмом серця (особливо під час проспективних досліджень) утруднена, те, що існує потреба затримувати дихання під час сканування, а також те, що вона застосовна лише для гемодинамічно стабільних пацієнтів;

МРТ – значна тривалість дослідження, висока вартість, необхідність наявності у хворого стабільного серцевого ритму, її не рекомендується проводити за наявності у хворого імплантованих штучних водіїв ритму, обов'язкове використання МРТ-сумісних пристроїв, гірша візуалізація легеневої тканини, погана візуалізація кальцифікації, необхідність застосовувати внутрішньовенне контрастування гадолінієм, яке не дозволено в разі значущої хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв), потреба декількох серій епізодів затримки дихання під час сканування, а також те, що її можна виконувати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів.

Під час МСКТ парієтальний перикард часто візуалізується у вигляді циркулярного контуру підвищеної щільності. У нормі товщина парієтального перикарда становить 0,8–1,0 мм (під час проведення МСКТ найтонша ділянка перикарда 0,7–1,2 мм, під час МРТ – 1,2–1,7 мм) [33, 44].

«Золотим стандартом» для встановлення діагнозу дефекту перикарда є МСКТ або МРТ [4]. Завдяки високій просторовій здатності й великому полю зору ці методи дають змогу дослідити всю грудну клітку, візуалізувати перикард, виявити супутні аномалії, а також заперечити можливі ураження, з якими варто диференціювати дефекти перикарда. Оскільки візуалізація перикарда все-таки може змінюватись залежно від положення, висновок буває помилковим у 10,0 % [20].

Візуальні характеристики вродженої відсутності перикарда.

Практичні рекомендації робочої групи [4]

Ехо-КГ	М-режим – парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (МШП), акцентований рух задньої стінки лівого шлуночка, відсутність сепарації між епікардом і перикардом
	В-режим – дилатація ПШ, підвищена мобільність серця, орієнтація верхівки дозад та незвичайні акустичні вікна, більш латеральне позиціонування датчика, видовжене передсердя з розширеними шлуночками, аномальний передсердно-шлуночковий кут, випинання нижньої і задньої стінок лівого шлуночка назовні в апікальних позиціях
	Доплер – трикуспідальна регургітація за рахунок дилатації атріовентрикулярного кільця або відриву хорд, підвищення діастолічного потоку в порожнистий вени
МСКТ і МРТ: відсутність перикардального шару, ротація серця вліво, інтерпозиція легеневої тканини в передній простір між аортою та легеневою артерією або між діафрагмою та основою серця	

Інколи у хворих із незначними прошарками епікардального та перикардального жиру перикард майже безпосередньо прилягає до міокарда, і тоді можлива гіпердіагностика дефектів (відсутність) перикарда, зокрема, по бічній, задній і нижній стінках лівого шлуночка (ЛШ) [31].

Повні дефекти перикарда зазвичай позбавлені ускладнень. І навпаки, часткові дефекти можуть загрожувати життю через ризик виникнення гриж або удушення серцевих структур [41], або здавлення вільної артерії [49].

Під час дослідження наукової літератури вдалося дізнатися про цікаві випадки ураження перикарда з летальними наслідками, спричиненими невправленим защемленням передсердя чи серця, через дефект у перикарді. Уперше такий випадок описав R. Vohall у 1887 р. Його пацієнтка, 28-річна жінка, померла на третій день після пологів, а під час патологоанатомічного розтину виявлено защемлення серця в дефекті перикарда [17]. S. Sunderland і R. Wright-Smith [46] описали випадок, коли дворічний пацієнт помер унаслідок защемлення серця в дефекті перикарда. Загалом такі випадки трапляються рідко [29].

Вимагає глибокого вивчення питання некомпактності міокарда. У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляють некомпактний міокард (56,0–82,0 %) [18, 32]. Поширеність лівошлуночкової некомпактності міокарда становить від 0,014 % [26] до 0,240 % [45], яким проводять Ехо-КГ. Однак остаточну поширеність некомпактності міокарда з'ясувати не вдається, оскільки часто у таких осіб буває безсимптомний перебіг, а виявляється він цілком випадково у зрілому віці під час проведення Ехо-КГ. Проте у 80,0 % випадків середня тривалість життя після такої знахідки становить 3–6 років [38].

Некомпактність міокарда – генетична мальформація, що може мати декілька форм: автосомно-домінантна (буває двох типів: ген, картований на хромосомі 18q12.1-q12.2, і ген, картований на хромосомі 11p15), що виявляється мутацією α -дистробревіну, та зчеплена з X хромосою (ген, картований на хромосомі Xq28), яка виявляється порушенням метаболізму [30, 34]. Порушення трабекулярних утворень міокарда спостерігається ще під час ембріонального розвитку як хаотичне розташування трабекулярного апарату міокарда [48].

Уперше ізольовану некомпактність міокарда ЛШ, що була виявлена за відсутності будь-якого іншого ураження серця, описав Т. К. Chin зі співавторами в 1990 р. [18].

Іноді перші клінічні ознаки – це ознаки серцевої недостатності (СН) з можливим летальним наслідком як у неонатальному періоді, так і згодом [39].

На ЕКГ некомпактність міокарда може супроводжуватися надшлуночковими та шлуночковими порушеннями ритму, блокадами різного ступеня, рідко асоціюється з феноменом Л. Вольфа – Дж. Паркінсона – Дж. Вайта (L. Wolff - G. Parkinson - G. White – WPW). Для таких хворих характерні системні емболії та є висока ймовірність раптової смерті. Описані також зміни на ЕКГ, які свідчать про ішемію міокарда: горизонтальна чи косонизхідна депресія ST й інверсія зубця Т, проте зазвичай ангіографічно не доведено наявності змін у вільних артеріях [24].

Одним із найточніших методів візуалізації некомпактності міокарда є Ехо-КГ. Під час цього обстеження візуалізуються два шари міокарда: субепікардіальний із компактним міокардом та субендокардіальний – із некомпактним міокардом. Важливою діагностично-прогностичною ознакою є співвідношення цих шарів у кінці систоли. Якщо таке співвідношення $\geq 2,0$, то можна стверджувати, що у пацієнта некомпактний міокард. Некомпактний міокард зазвичай погано скорочується внаслідок гіпертрабекулярності, часто формує широкі міжтрабекулярні кишені, які з'єднуються з порожниною ЛШ (трабекулярність ПШ погано простежується на стандартній Ехо-КГ, тому що збільшення трабекул є нормальним явищем для цієї ділянки міокарда) [24].

Опис клінічного випадку. Пацієнтка, 46 років, що проживає у Сколівському районі Львівської області, звернулася у травні 2019 р. в лікарню Львівської залізниці зі скаргами на стискаючий пекущий біль за грудниною з іррадіацією у ліву лопатку, серцебиття, загальну слабкість. Вважала себе хворою з 2012 р., коли вперше відчувала біль у ділянці серця та задишку. Періодично лікувалась у кардіологічному відділі з діагнозом «ІХС: нестабільна стенокардія з переходом у стабільну стенокардію, II функціональний клас (ФК); СН: ІА стадія; зі збереженою систолічною функцією ЛШ; ФК II за NYHA (New York Heart Association)» без відчутного ефекту, що й стало причиною останньої шпиталізації.

Із анамнезу відомо, що у 2018 р. зафіксовано короткотривалу непритомність, а на ЕКГ – пароксизм шлуночкової тахікардії.

Шкідливих звичок хвора не мала, спадковість не обтяжена, в анамнезі дві вагітності й двічі народжувала, наявність інших хвороб заперечувала.

Під час об'єктивного огляду відхилень не виявлено. Лабораторні показники перебували в межах референтних значень.

Ультразвукове обстеження серця: ПШ 3,0 см (незначно розширений), МШП 1,0 см (не потовщена), кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ 5,1 см (не розширений), стінка ЛШ в діастолу 1,0 см (не потовщена), фракція викиду (ФВ) 65,0 % (нормальна), висхідна аорта 3,2 см (не розширена), ліве передсердя (ЛП) 3,2 см (не розширене). Рідини в порожнині перикарда немає. Екскурсія фіброзного кільця ТК 17,0 мм. Форма ЛШ звичайна. На клапанному апараті серця змін не виявлено. У стані спокою розладів сегментарної скоротливості ЛШ не виявлено. Діастолічна функція – нормальна. Інші особливості: праве передсердя (ПП) має неправильну форму за рахунок значного потовщення його верхньої стінки (2,1 см).

Висновок: значне потовщення стінки ПП (доброякісний утвір?). Незначно розширена порожнина ПШ. ЛШ не розширений, стінки не потовщені, загальна скоротлива здатність ЛШ збережена. Діастолічна функція ЛШ нормальна. Структура і функції клапанів звичайні.

МРТ серця з томовістом: серце та верхівка розвернуті вправо. Серце правильної будови. В порожнині перикарда, вздовж стінки ПШ та частково передньої і бічної стінок ЛШ зафіксовано кистоподібний утвір діаметром 35,14 мм без ознак контрастування з чіткими контурами, рідинним вмістом. Надлишкової рідини в порожнині перикарда не виявлено, листки перикарда візуалізуються погано. Поперечний розмір ЛШ становить 50,0 мм; ЛП – 29,0 мм; ПШ – 44,0 мм; ПП – 42,0 мм. Товщина МШП в базальному відділі становить 10,0 мм (третій сегмент), задньої стінки – 9,0 мм (четвертий сегмент), посилена трабекулярність ЛШ в середньому та верхівковому відділах, на верхівці. Загальна скоротлива здатність ЛШ та ПШ збережена, ФВЛШ становить 62,0 %, ПШ – 55,0 %. Гіпокінез нижньоперегородкового сегмента в базальному відділі (третій сегмент) і задньої стінки (четвертий сегмент). Після введення контрастної речовини на відтермінованих сканах виявлено пізні контрастування у вигляді інтрамуральної гіперінтенсивної ділянки в базальному та середньому відділах МШП (другий, восьмий сегменти). В інших сегментах ЛШ пізні контрастування відсутні. Висхідний відділ аорти розміром 28,0 мм, низхідний – 22,0 мм, легеневий стовбур – 20,0 мм. Випіт у правому плевральному синусі завтовшки 8,0 мм.

Висновок: вісь серця та верхівка розвернуті вправо. Киста перикарда вздовж бічної стінки ПП та ПШ, частково передньої стінки ПП. ПШ і ПП помірно розширені, скоротлива здатність ПШ виражена. Ліві відділи серця не розширені, скоротлива здатність ЛШ збережена. Посилена трабекулярність ЛШ. Фіброзні зміни в базальному та середньому сегментах МШП. За сукупністю ознак можна запідозрити некомпактний міокард ЛШ.

МСКТ з функціональним дослідженням серця після введення омніпаку (еквівалентна доза опромінення 2,5599 мЗв) з використанням програми Ca-Scoring: ліва вінцева артерія (left coronary artery-LCA) кальцієвий індекс 0,0 од., об'єм кальцію – 0,0 мм³; ліва низхідна вінцева артерія (left descending coronary artery-LDCA) кальцієвий індекс 0,0 од., об'єм кальцію – 0,0 мм³; огиальна артерія (bypass artery-BA) кальцієвий індекс 0,0 од., об'єм кальцію – 0,0 мм³; права вінцева артерія (right coronary artery-RCA) кальцієвий індекс 0,0 од., об'єм кальцію – 0,0 мм³; загальний кальцієвий індекс (calcium index-CI) А. Агатстона – кальцієвий індекс 0,0 од., об'єм кальцію – 0,0 мм³. Після введення контрастного засобу тип вінцевого кровопостачання оцінено як збалансований: LCA – діаметр на рівні гирла 3,5 мм, довжина 15,0 мм, має чіткі контури, повністю заповнюється контрастом; LDCA – діаметр у проксимальному сегменті 3,2 мм, у середньому сегменті 3,6 мм, у дистальному сегменті 3,1 мм, має контури, повністю рівномірно заповнюється контрастом, без атеросклерозних змін і ознак стенозу; діагональна артерія (diagonal artery-DA) – діаметр 1,5

мм, має чіткі контури, рівномірно заповнюється контрастом, без атеросклерозних змін; BA – слабо виражена, коротка, діаметр менше 2,0 мм; проміжна артерія – слабо виражена, коротка, діаметр менше 1,5 мм; RCA – добре виражена, діаметр у проксимальному сегменті 3,6 мм, у середньому сегменті – 3,6 мм, у дистальному сегменті 3,7 мм, має чіткі рівні контури, повністю рівномірно заповнюється контрастом, без ознак атеросклерозного ураження чи стенозу; задня низхідна артерія (posterior descending artery-PDA) – діаметр 2,2 мм, рівномірно заповнюється контрастом; задня лівошлуночкова артерія (posterior left ventricular artery-PLVA) є продовженням правої вінцевої артерії, діаметр 2,0 мм, рівномірно заповнюється контрастом; висхідний відділ аорти – діаметр 26,0 мм, низхідний відділ аорти – 22,0 мм; легеневий стовбур – 22,0 мм; стінка ЛШ не потовщена (товщина 10,0 мм); рідина в порожнині перикарда не визначається.

Проведено моніторування ЕКГ за методом Н. Холтера: середня частота серцевих скорочень (ЧСС) 78 уд./хв, мінімальна ЧСС 49 уд./хв, максимальна ЧСС 135 уд./хв. Упродовж усього періоду спостереження реєстрували синусовий ритм, інколи синусову аритмію. Інтермітивна блокада правої ніжки пучка В. Гіса, явища електричної альтернації, порушення реполяризації міокарда. Порушень вегетативної іннервації серця не фіксували.

Виявлено 9 поодиноких надшлуночкових екстрасистол і 49 шлуночкових, із яких дві спарені (другий ступінь за R. Myerburg). Максимальна депресія ST – 2,60 мм, максимальна елевация ST – 0,72 мм. Інших порушень ритму не зафіксовано. Атріо-вентрикулярна блокада першого ступеня.

Максимальний інтервал QT – 578,0 мс, максимальний інтервал QTc – 659,0 мс, мінімальний інтервал QT – 296,0 мс, мінімальний інтервал QTc – 357,0 мс.

Пацієнтка отримала консультацію кардіохірурга із рекомендацією видалення кисти перикарда. Під час оперативного втручання з'ясувалося, що у пацієнтки лівобічна відсутність перикарда, кисти перикарда не виявлено.

Запропоновано таке формулювання діагнозу у цієї пацієнтки: «Відсутність перикарда: вроджена, лівобічна; вторинний синдром подовженого QT; екстрасистолія: шлуночкова, другий ступінь за R. Myerburg; інтермітивна блокада правої ніжки пучка В. Гіса; тахікардія: шлуночкова, пароксизмальна (2018 р.); СН: ІА стадія; зі збереженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 65,0 %); ФК ІІ за NYHA.»

Оскільки хірургічну корекцію цієї аномалії не проводили, то, на нашу думку, доцільно було б провести її ушивання, а за неможливості – пластичне закриття дефекту перикарда.

Висновки. Здійснено огляд літератури та описано клінічний випадок відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда.

З'ясування клінічних особливостей відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю виявило, що ця аномалія зазвичай безсимптомна, проте у хворих із лівобічним дефектом може маскуватися під ішемічну хворобу серця, супроводжуватися шлуночковими порушеннями ритму (шлуночкова тахікардія), подовженням інтервалу QT і синкопе.

Особливу цінність для діагностики вродженої відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда мають Ехо-КГ та МРТ, а «золотим стандартом» прийнято вважати МСКТ, проте ці методи інколи можуть мати обмежені діагностичні можливості.

Список літератури

1. Дудник СВ, Кошеля ІІ. Хвороби системи кровообігу як соціально-медична проблема. Україна. Здоров'я нації. 2017;3:320–321 (Dudnik SV, Koshelya II. Diseases of the circulatory system as a socio-medical problem. Ukraine. Health of the Nation. 2017;3:320-321). (Ukrainian)
2. Іпатов АВ, Мороз ОМ, Гондуленко НО, Ханюкова ІЯ, Маметьєв АО, Саніна НА та ін. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2018 рік: аналітико-інформаційний довідник. Дніпро: Акцент ПП; 2019. 180 с. (Ipatov AV, Moroz OM, Gondulenko NO, Khanyukova IYa, Mamatiev AO, Sanina NA et al. The main indicators of disability and the activities of medical and social expert commissions of Ukraine for 2018: analytical and information guide. Dnipro: Accent of PE; 2019. 180 p.). (Ukrainian)
3. Коваленко ВМ, Лутай МІ, Сіренко ЮМ, Сичов ОС, ред. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 4-те вид., перероб. і доп. К.: Моріон; 2020. 247 с. (Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko UM, Sychov OS, ed. Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment. 4th edition, revised. and ext. K.: Morion; 2020. 247 p.). (Ukrainian)
4. Лазоришинець ВВ, Коваленко ВМ, Федьків СВ, Поташев СВ, Руденко АВ, Вітовський РМ та ін. Застосування мультимодальної серцево-судинної візуалізації у пацієнтів із захворюваннями перикарда: практичні рекомендації. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020;3(40):107–126 (Lazoryshynets VV, Kovalenko VM, Fedkiv SV, Potashev SV, Rudenko AV, Vitovsky RM et al. The use of multimodal cardiovascular imaging in patients with pericardial disease: practical recommendations. Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery. 2020;3(40):107-126). (Ukrainian) <https://doi.org/10.30702/ujcvs/20.4009/107-126.18.09.2020>
5. Малиновський НН, Платов ІІІ. Пороки розвитку перикарда. Хирургія. 2001;5:4–9 (Malinovsky NN, Platov AI. Pericardial malformations. Surgery. 2001;5:4-9). (Ukrainian)
6. Рингач НО, Лушчик ЛВ. Регіональні особливості втрат років потенційного життя через передчасну смертність від основних причин в Україні. Демографія та соціальна економіка. 2018;3(34):39–55 (Ringach NO, Lushchik LV. Regional features of loss of years of potential life due to premature mortality from the main causes in Ukraine. Demography and Social Economy. 2018;3(34):39-55). (Ukrainian) <https://doi.org/10.15407/dse2018.03.039>
7. Сидоренко ПІ, Бондаренко ГО, Куц СО. Анатомія та фізіологія людини. 4-те вид., випр. К.: Медицина; 2012. 199 с. (Sidorenko PI, Bondarenko GO, Kuts SO. Human anatomy and physiology. 4th ed., ed. K.: Medicine; 2012. 199 p.). (Ukrainian)
8. Теренда НО. Смертність від серцево-судинних захворювань як державна проблема. Вісник наукових досліджень. 2015;4:11–13 (Terenda NO. Death rate from cardio-vascular diseases as a state problem. Bulletin of Scientific Research. 2015;4:11-13). (Ukrainian)
9. Черкасов ВГ, Кравчук СЮ. Анатомія людини: навч. посіб. Вінниця: Нова Книга; 2011. 639 с. (Cherkasov VG, Kravchuk SY. Human anatomy: textbook. way. Vinnytsia: New Book; 2011. 639 p.). (Ukrainian)
10. Avoidable mortality: OECD/Eurostat lists of preventable and treatable causes of death. 2019.
11. Abbas AE, Appleton CP, Liu PT, Sweetnet JP. Congenital absence of the pericardium: case presentation and review of literature. Int J Cardiol. 2005;98(1):21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.10.021>
12. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>
13. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2010;55(23): 2614-2662. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.011>
14. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. Radiology. 2013;267(2):340-356. <https://doi.org/10.1148/radiol.13121059>
15. Bremerich J, Reddy GP, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of cardiac structure. In: Imaging in Cardiovascular Disease. Pohost GM, O'Rourke RA, Berman D, Shah PM, editors. USA: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2000.
16. Cipriani A, Brunetti G, Bernardinello V, Baritussio A. Congenital Pericardial Agenesis. Expert Analysis. Am Col Cardiol. 2020. Available at: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2020/07/27/09/25/Congenital-Pericardial-Agenesis>
17. Boxall R. Incomplete pericardial sac; escape of heart into left pleural cavity. Trans Obstet Soc Lond. 1887;28:209-210.
18. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated non-compaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. Circulation. 1990;82(2):507-513. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.82.2.507>
19. Connolly HM, Click RL, Schattenberg TT, Seward JB, Tajik AJ. Congenital absence of the pericardium: echocardiography as a diagnostic tool. J Am Soc Echocardiogr. 1995;8(1):87-92. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(05\)80362-1](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(05)80362-1)
20. Elbadawi A, Baig B, Alotaki E, Khalid H, Khan M. Congenital absence of the pericardium: a rare and challenging diagnosis. JAAPA. 2019;32(5):37-39. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000554223.33382.c0>
21. Ellis K, Leeds NE, Himmelstein A. Congenital deficiency in the parietal pericardium: a review with 2 new cases including successful diagnosis by plain roentgenography. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1959;82(1):125-137.
22. Ekeke CN, Daniels C, Raman SV, Hitchcock C, Katz SE, Crestanello JA. Annulo aortice cleft in a patient with congenital absence of the left pericardium. Ann Thorac Surg. 2013;96(6):2234-2235. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.04.106>

23. Foo JS, Koh CH, Sahlén A, Tang HC, Lim CP. Congenital Partial Absence of Pericardium: A Mimic of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Case Rep Med.* 2018;2018:4297280. <https://doi.org/10.1155/2018/4297280>
24. Hirono K, Hata Y, Nakazawa M, Momoi N, Tsuji T, Matsuoka T et al. Clinical and Echocardiographic Impact of Tazavaz in Variant Dilated Cardiomyopathy Phenotype in Left Ventricular Non-Compaction Patients in Early Infancy. *Circ J.* 2018;82(10):2609-2618. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0470>
25. His W. *Arch Fur Anat. Entwickl lungs gesch.* Leipzig; 1881. P. 303-392.
26. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):233-240. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00170-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00170-9)
27. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, Chinaglia A, Ierna S, Demarie D et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart.* 2008;94(4):498-501. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.104067>
28. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trincherio R, Adler Y. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121(7):916-928. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844753>
29. Kenneth R. Congenital foramen of the left pericardium. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(3):993-998. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01287-X](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01287-X)
30. Khan IA, Biddle WP, Najeed SA, Abdul-Aziz S, Mehta NJ, Salaria V et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy presenting with paroxysmal supraventricular tachycardia: case report and literature review. *Angiology.* 2003;54(2):243-350. <https://doi.org/10.1177/000331970305400216>
31. Klein AL, Abbata S, Agler DA, Appleton CP, Asher CR, Hoit B et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease: Endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):965-1012. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023>
32. Kumor M, Lipczyńska M, Biernacka EK, Klisiewicz A, Wójcik A, Konka M et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in adult with Ebstein anomaly and left ventricular non-compaction. *J Cardiol.* 2018;71(5):484-487. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2017.11.012>
33. Ling LH, Oh JK, Tei C, Click RL, Breen JF, Seward JB et al. Pericardial thickness measured with trans esophageal echocardiography: feasibility and potential clinical usefulness. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(6):1317-1323. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)82756-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)82756-8)
34. Lubiszewska B, Hoffman P, Ruzyllo W. Isolated non-compaction of ventricular myocardium: case report and review of literature. *Kardiol Pol.* 2001;55:443-450.
35. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587-610. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.002>
36. Nasser WK. Congenital diseases of the pericardium. *Cardiovasc Clin.* 1976;7(3):271-286.
37. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):493-500. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00755-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00755-5)
38. Parekh JD, Iguidbashian J, Kukrety S, Guerins K, Millner PG, Andukuri V. A Rare Case of Isolated Left Ventricular Non-compaction in an Elderly Patient. *Cureus.* 2018;10(6):e2886. <https://doi.org/10.7759/cureus.2886>
39. Richard P, Ader F, Roux M, Donal E, Eicher JC, Aoutil N et al. Targeted panels sequencing in adult patients with left ventricular non-compaction reveals a large genetic heterogeneity. *Clin Genet.* 2019;95(3):356-367. <https://doi.org/10.1111/cge.13484>
40. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(1):26-31. <https://doi.org/10.4065/72.1.26>
41. Robin E, Ganguly S, Fowler MS. Strangulation of the left atrial appendage through a congenital partial pericardial defect. *Chest.* 1975;67(3):354-355. <https://doi.org/10.1378/chest.67.3.354>
42. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(26):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
43. Shah AB, Kronzon I. Congenital defects of the pericardium: a review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(8):821-827. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev119>
44. Sechtem U, Tscholakoff D, Higgins CB. MRI of the normal pericardium. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;147(2):239-244. <https://doi.org/10.2214/ajr.147.2.239>
45. Singh DP, Patel H. Left Ventricular Non-compaction Cardiomyopathy. 2020.
46. Sunderland S, Wright-Smith RJ. Congenital pericardial defects. *Br Heart J.* 1944;6(4):167-175. <https://doi.org/10.1136/hrt.6.4.167>
47. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. *Lancet.* 2004;363(9410):717-727. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15648-1)
48. Vizzardi E, Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Non-compaction of the ventricular myocardium. *Heart Int.* 2006;2(3-4):178. <https://doi.org/10.4081/hi.2006.178>
49. Wilson SR, Kronzon I, Machnicki SC, Ruiz CE. A constrained heart: a case of sudden onset unrelenting chest pain. *Circulation.* 2014;130(18):1625-1631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011410>
50. Xu B, Betancor J, Asher C, Rosario A, Klein A. Congenital absence of the pericardium: a systematic approach to diagnosis and management. *Cardiology.* 2017;136(4):270-278. <https://doi.org/10.1159/000452441>
51. Yared K, Baggish AL, Picard MH, Hoffmann U, Hung J. Multimodality imaging of pericardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):650-660. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.04.009>

Стаття надійшла до редакції журналу 29.08.2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Відсутність перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда (огляд літератури; опис клінічного випадку)

Н. В. Іленьків, З. О. Білоус, О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович,
Н. А. Мазур, Р. Б. Іваночко

Вступ. Незважаючи на значні успіхи сучасної клінічної медицини, верифікація діагнозу інколи відтерміновується або прижиттєво його не вдається поставити взагалі, особливо стосовно орфаних хвороб.

Мета. Зробити огляд літератури та опис клінічного випадку з метою з'ясувати особливості клінічного стану та діагностики у хворих із вродженою відсутністю перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізів, бібліо-семантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень вродженої відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда.

Результати. Більшість випадків вродженої відсутності перикарда є асимптомними і можуть бути не діагностовані за життя, тому часто їх можна переплутати з іншими хворобами, такими як аневризма серця, ішемічна хвороба серця (ІХС), дефекти мітрального клапана, беручи до уваги, що навіть такі методи діагностики, як ехокардіографія (Ехо-КГ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та «золотий стандарт» – мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ), можуть мати діагностичні недоліки.

Некомпактність міокарда часто має безсимптомний перебіг, а основним методом її діагностики є Ехо-КГ.

Висновки. Здійснено огляд літератури та описано клінічний випадок відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда.

З'ясування клінічних особливостей відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю виявило, що ця аномалія зазвичай безсимптомна, проте у хворих із лівобічним дефектом може маскуватися під ІХС, супроводжуватися шлуночковими порушеннями ритму (шлуночкова тахікардія), подовженням інтервалу QT і синкопе.

Особливу цінність для діагностики вродженої відсутності перикарда в поєднанні з некомпактністю міокарда мають Ехо-КГ та МРТ, а «золотим стандартом» прийнято вважати МСКТ, проте ці методи інколи можуть мати обмежені діагностичні можливості.

Ключові слова: вроджена відсутність перикарда, аномалія серцевої сумки, некомпактність міокарда, подовжений інтервал QT.

Absence of Pericardium in Combination with Myocardial Noncompactness (Literature Review; Clinical Case Description)

N. Ilenkiv, Z. Bilous, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych,
N. Mazur, R. Ivanochko

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) in all epidemiological indicators continue to hold a leading position not only in Ukraine but also around the world and are a global medical and social problem. In the first place, such positions are provided by coronary heart disease (CHD) - the most common variant of CVD, despite the significant advances in contemporary clinical medicine.

However, sometimes the verification of the diagnosis is delayed or it is not possible to establish it during life, this trend contributes to the hyper- or hypodiagnosis of the most common nosologies, forgetting about diseases that are extremely rare.

The aim of the study. To make the review of the literature and the description of a clinical case for the purpose of clarification of features of a clinical condition and diagnostics at patients with congenital absence of a pericardium in combination with noncompactness of a myocardium.

Materials and methods. Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying current researches concerning studying of congenital absence of pericardium in combination with noncompactness of myocardium are used. Sources were searched in scientometric databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by keywords: congenital absence of pericardium, myocardial noncompactness. 51 sources in English and Ukrainian were selected and analyzed, which covered the epidemiology of congenital absence of the pericardium and myocardial noncompactness, their clinical and diagnostic features; described a clinical case.

Results. Absence of the pericardium is a rare congenital anomaly of the pericardium, which, depending on the extent of the defect is left-handed (from 0.0001 % to 0.044 % in the population and in 70.0 % of all cases of congenital absence of the pericardium), right-handed and total (9.0 % of all cases) is more common in men than in women, respectively, as 3.0:1.3.

During embryonic development, both the cardiac and pulmonary rudiments, the beginning of the formation of which begins in 3-4 weeks, are displaced from the cervical region into the thoracic cavity, trending to the pericardial and pleural cavities, respectively. Premature atrophy of the left cuvier duct leads to non-separation of the pericardial cavity from the left pleural cavity. Due to these reasons, the absence of the left half of the pericardium is the most common. If pleuropericardial folds are not formed, the rudiments of the heart and lungs are in a single pleuropericardial cavity.

Quite often, congenital absence of pericardium is associated with other congenital heart defects, for example, with a defect of the atrial septum (AS), open ductus arteriosus, E.-L. Fallot tetrad, mitral valve stenosis, with defects of the diaphragm, lungs, kidneys.

Most cases of this defect are asymptomatic and may not be diagnosed during the life, they can therefore often be confused with other diseases such as heart aneurysm, coronary heart disease, mitral valve or atrial septal defects.

Some informative signs may appear during X-ray investigation (radiograph may show convexity of the left upper border of the heart, high position of the heart), but the main emphasis in the diagnosis is on echocardiography (Echo-CG) (enlarged pancreas and right atrium), significant regurgitation tricuspid valve), magnetic resonance imaging (MRI), and the gold standard is the so-called multimodal imaging using multislice computed tomography (MSCT) (no visualization of the pericardial layer, rotation of the heart to the left, interposition of the pulmonary artery and lung tissue). At the same time, any of these techniques may have more or less pronounced shortcomings, which sometimes make it difficult to diagnose pericardial abnormalities.

Myocardial noncompactness is a genetic malformation whose prevalence is not high, although its final prevalence cannot be established, as it is not uncommon for such individuals to have an asymptomatic course.

On the ECG, myocardial noncompactness may be accompanied by supraventricular and ventricular arrhythmias, blockades of varying degrees, and one of the most accurate methods of visualizing myocardial noncompactness is Echo-CG. During this examination, two layers of the myocardium are visualized: subepicardial with a compact myocardium and subendocardial with a non-compact myocardium, and an important diagnostic and prognostic feature is the ratio of these layers at the end of systole.

Conclusions. A review of the literature and described a clinical case of pericardial absence in combination with myocardial infarction.

Elucidation of clinical features of absence of a pericardium in combination with incompatibility revealed that this anomaly is usually asymptomatic, however in patients with a left atrial defect can be disguised under an ischemic heart disease, followed by ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia), lengthening of a QT interval.

Of particular value for the diagnosis of congenital absence of the pericardium in combination with myocardial infarction is Echo-CG and MRI, and the gold standard is considered to be MSCT, but these methods can sometimes have limited diagnostic capabilities.

Keywords: congenital absence of pericardium, anomaly of the cardiac sac, myocardial non-compactness, prolonged QT interval.

Інформація про авторів

1. Іленьків Наталія Володимирівна; Львівська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Укрзалізниця», інфарктний відділ (79000, м. Львів, вул. І. Огієнка, 5; +38(032)226-30-08); лікарка-ординаторка; 79010, м. Львів, вул. Тарнавського, 116, кв. 69; +38(097)117-84-21; andrilenkiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2673-9463>
2. Білоус Зоряна Олегівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, доцентка; 79066, м. Львів, вул. Освицька, 15, кв. 12; +38(097)333-51-47; zoryanabilous@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8301-2474>
3. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>
4. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); докторка медичних наук, професорка; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)500-74-77, +38(032)270-44-20; marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
5. Іваночко Руслана Богданівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук, асистентка; м. Львів, вул. М. Кричевського, 67; +38(096)226-00-64; ruslana.ivanochko07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6211-6661>



**А. Булінська¹, Я. О. Зайченко², А. Р. Кучер²,
І. С. Мота³**

¹ School of Medicine, The University of Queensland,
Brisbane, Australia

² Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

³ Центр ультразвукової діагностики «УльтраМед»

Ефективність діагностики базальноклітинної карциноми шкіри з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (огляд літератури; опис клінічних випадків)

Вступ. Базальноклітинна карцинома (БКК) – найпоширеніший рак шкіри, особливо серед людей зі світлим кольором шкіри. Захворюваність на БКК зростає у всьому світі й становить, зокрема, від 50 до 80 нових хворих на 100 тис. на рік у Європі та приблизно 250 на 100 тис. осіб на рік у Австралії [8, 15]. У білих популяціях США захворюваність зросла більш ніж на 10,0 % за рік, а ризик виникнення пухлини впродовж усього життя становить 30,0 %. Зростання захворюваності згодом констатовано у Канаді, Фінляндії та інших країнах [19].

Патогенез пухлини пов'язаний із надмірним впливом сонячного опромінювання, що пояснює переважання ураження обличчя та відкритих ділянок шкіри. Зазвичай базальноклітинна карцинома майже не має потенціалу метастазування, але має виражену схильність до глибокого пошкодження тканин.

Візуальний огляд – перший інструмент скринінгу, який використовують клініцисти для діагностики БКК, але інколи цього не досить для диференціації та визначення тактики лікування. Сьогодні в практику широко входять візуалізаційні методи досліджень, зокрема неінвазійні, такі як дерматоскопія та ультразвукографія шкіри. Важливо вивчити ефективність поєднання цих методів для діагностики БКК, оскільки їх застосування уможливорює не лише верифікування діагнозу та допомогу у плануванні хірургічного лікування з визначенням масштабів і глибини розташування новоутвору, але й моніторинг стану новоутвору після лікування, адже результати цих методів обстеження достовірно корельовані з результатами гістологічного дослідження біоптатів ураженої шкіри.

Мета дослідження. На основі огляду сучасної літератури та опису власних клінічних випадків з'ясу-

вати ефективність діагностики базальноклітинної карциноми шкіри з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження розпочали з ознайомлення з літературними джерелами, застосовували контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: БКК шкіри, дерматофіброма, дерматоскопія, УЗД шкіри. Проаналізовано 19 джерел англійською та українською мовами, у яких висвітлено значення своєчасної діагностики БКК шкіри з урахуванням фототипу шкіри, спадкових чинників та інших тригерів, як пускових механізмів патогенезу пухлини, зміни шкірного малюнка та появи морфологічних змін, із подальшою клінічною градацією цього новоутвору шкіри.

Дослідження здійснено на базі центру УЗД «Ультрамед» (м. Львів). Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України під час рутинного обстеження з приводу меланоцитарних невусів виявлено трьох хворих (одна жінка і двоє чоловіків) із БКК віком від 20 до 29 років. Обстеження включало дерматологічний огляд, дерматоскопію та ультразвукове обстеження новоутвору шкіри. Дерматоскопічні зображення отримано за допомогою дерматоскопа ILLUCOIDS-1100, закріпленого на цифровій камері (Galaxy A-71 Samsung Corporation). Для імерсійної дерматоскопії застосовували ультразвуковий гель. Усі зображення оцінені з використанням алгоритму Г. Кіттлера [4]. УЗД шкі-

ри виконували на апараті експертного класу ACUSON Juniper Ultrasound System з режимами кольорового та енергетичного доплера лінійним мультимодальним трансдюсером (5–17 МГц). УЗД шкіри виконували за оригінальним протоколом, розробленим Г. С. Аллахвердян [1], застосовуючи як акустичне вікно наповнене гелем пластикове кільце, розташоване на шкірі в зоні зацікавленості. Застосування гелевого кільця, як альтернативи стандартної гелевої насадки на трансдюсер, повністю виключає стиснення пухлини, що дає змогу поліпшити візуалізацію та уникнути спотворення вимірів.

Під час УЗД шкіри вимірювали товщину новоутвору в міліметрах від найбільш поверхневої до найбільш глибокої межі пухлини, аналізували форму, ехогенність, структуру, контури, локалізацію пухлини щодо шарів шкіри та підшкірно-жирової клітковини, наявність таких додаткових акустичних ефектів, як тінеутворення і дистальне посилення ехосигналу [18].

Описано нетипові клінічні випадки діагностики БКК шкіри з нехарактерним раннім її виникненням, нетиповою локалізацією процесу та безпрецедентно раннім віком хворих.

Результати дослідження та їх обговорення. Огляд літератури. БКК (базаліома) – немеланоцитарний рак шкіри, що за оцінкою ВООЗ визначається як місцево-деструктивна пухлина, яка виникає з базальних клітин епідермісу, повільно росте й рідко метастазує. Належить до найбільш поширених пухлин людини і становить майже 70,0 % усіх епітеліальних новоутворів шкіри [2, 9]. Захворюваність оцінюється приблизно, оскільки в багатьох країнах немає реєстру раку, але є достовірна інформація про те, що чоловіки хворіють удвічі частіше, ніж жінки [19]. Вища захворюваність серед чоловіків спричинена, імовірно, збільшенням рекреаційного та професійного перебування на сонці: поточне співвідношення чоловіків і жінок становить приблизно 2,1:1,0. Можливість виникнення БКК значно зростає з віком [19]. Захворюваність набагато вища (більш ніж у 100 разів) у осіб віком 55–70 років, ніж у осіб віком 20 років і молодших. Найчастіше хворіють люди 50–80 років, а середній вік на час встановлення діагнозу становить 67 років. Проте слід зазначити, що агресивний тип росту пухлини частіше фіксують у молодшому віці. БКК виникає зазвичай у людей зі світлим фототипом шкіри. Основна причина виникнення – багаторазові епізоди надмірної інсоляції або ж зловживання солярієм у зимовий період [10, 11]. Серед інших чинників ризику виникнення БКК – вплив екологічно несприятливих умов навколишнього середовища, рентгенівське або радіоактивне опромінення [16, 17], а також індивідуальні чинники ризику (обтяжений родинний анамнез, генетичні порушення). Приблизно у 85,0 % хворих БКК спостерігається на обличчі, шиї і верхній третині тулуба, у людей молодшого віку пухлина частіше виникає на тулубі й має виражену схильність до поверхневого росту.

Наслідком співпраці багатопрофільних експертів Європейського дерматологічного форуму, Європейської асоціації дерматоонкології та Європейської організації досліджень і лікування раку стали розроблені рекомендації щодо діагностики та лікування цього типу раку шкіри. Запропоновано нову класифікацію БКК, яка передбачає її поділ на легкий у лікуванні (поширений) варіант і тяжковиліковний. Діагноз зазвичай ґрунтується на клінічно-дерматоскопічних особливостях пухлин, які відрізняються локально інфільтративним і деструктивним типом росту й розмаїттям клінічних варіантів, що в деяких випадках утруднює їх діагностику та вибір оптимального методу лікування. У науковій літературі описано близько 26 різних підтипів БКК, але більш поширені, відмінні за клінічними та морфологічними проявами типи включають вузловий, мікронодулярний, поверхневий, морфеоформний, інфільтративний і фіброепітеліальний (відомий як фіброепітеліома Г. Пінкуса) підтипи. Може також виникати поєднання цих типів. Більшість БКК є амеланіновими, але в цих пухлинах може бути й різна кількість меланіну [11, 13, 14].

Беручи до уваги морфологічні особливості, локалізацію процесу та вік пацієнта, поставити діагноз не створює труднощів. Проте більш точні й чіткі ознаки виявляють під час дерматоскопічного обстеження [3, 12]. Дерматоскопічне дослідження поліпшує діагностичну точність, допомагаючи диференціювати БКК від інших пухлин і запальних хвороб шкіри, а також забезпечує надійний засіб диференціації різних гістологічних підтипів. БКК має характерні клінічні та дерматоскопічні ознаки, але остаточний діагноз залежить від результатів гістопатологічного дослідження. Завдяки бурхливому прогресу високочастотного ультразвуку тепер можна фіксувати тонкі структури уражень шкіри. Високочастотне ультразвукове дослідження застосовується для вимірювання ступеня уражень, включаючи їх глибину, що разом із дерматоскопічними показниками може визначати тактику лікування хворих із БКК. Вибір методу лікування залежить від клінічно-морфологічних характеристик, кількості вогнищ, локалізації, розмірів, глибини та ширини інвазії, проте зазвичай це хірургічне лікування.

Опис клінічних випадків. Пацієнтка К., 21 рік, звернулась за консультацією до дерматолога з метою профілактичного огляду невусів. Із анамнезу відомо, що вона приймала сонячні ванни без певного режиму й не оберігалася в години-пік від палючого сонця, а також часто відвідувала солярій у зимовий період.

Під час огляду визначено фототип шкіри – II згідно з класифікацією Томаса Фіцпатріка [10]. Дерматоскопічно: множинні меланоцитарні невуси без патологічних змін. Проте увагу привернув утвір рожевого кольору з невеликою ерозією на поверхні, розташований у ділянці плеча (рис. 1). Під час дерматоскопії (рис. 2) виявлено нечіткість країв утвору, багатоклітність, яка представлена вкрапленнями

світло-коричневого, тілесного, рожевого та сірого кольорів, а також наявність серпантинної, розгалуженої судинної сітки, по периферії – білі лінії та грудочки. Безструктурна ділянка відповідає виразкуванню. Виразку, в нашому випадку ерозію, без травми в анамнезі вже можна розглядати як показник для сумніву в доброякісності процесу. Таке явище характерне для БКК, і навіть якщо клінічно не виявляється, його часто можна визначити за наявністю прилипло-го волокна, що спостерігається дерматоскопічно. Отже, клінічні та дерматоскопічні показники у пацієнтки повністю відповідали діагнозу БКК шкіри.

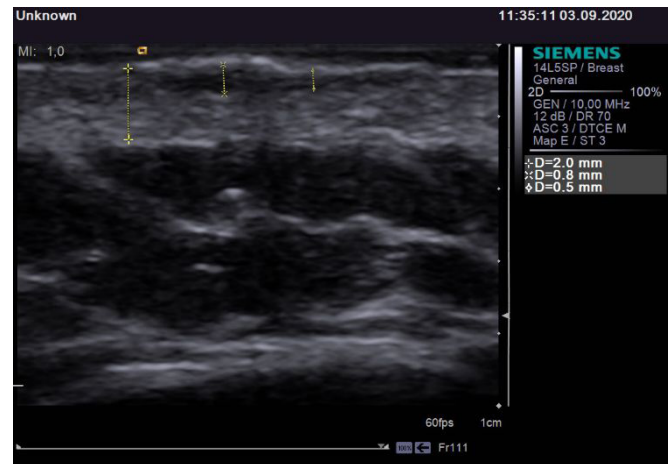


Рис. 1. Вигляд базальноклітинної карциноми ad oculus.

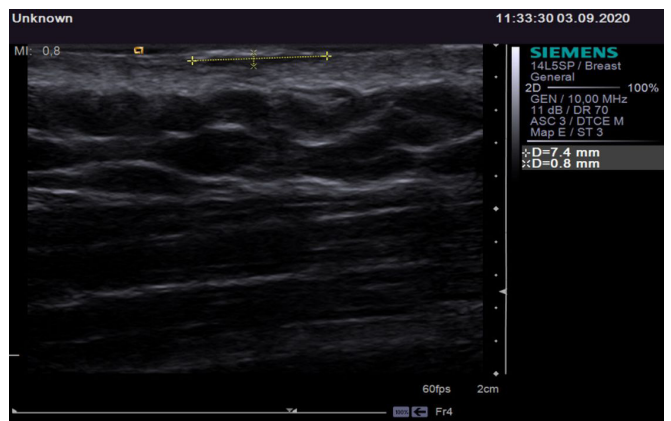


Рис. 2. Дерматоскопічні показники.

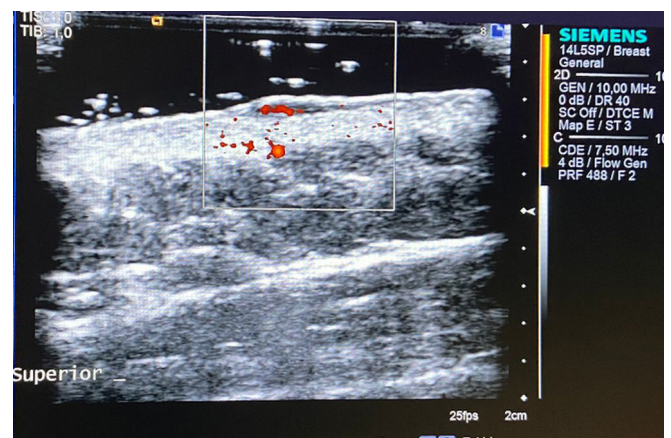
Для визначення глибини та ширини розташування новоутвору проведено УЗД шкіри. Виявлено тканинний гіпоехогенний утвір із нерівномірним ростом у товщу дерми на глибину проростання від 0,5 до 0,8 мм, локальна товщина дерми 2,0 мм (рис. 3,а), структура утвору гомогенна, контури чіткі, розміри 7,0×0,8 мм (рис. 3,б), кровопостачання інтенсивне (рис. 3,в). Насторожує нерівномірність проростання утвору в дерму та посилена васкуляризація. Такі ознаки характерні для утворів із високим ступенем імовірності малігнізації.



а



б



в

Рис. 3. Ультрасонографічне дослідження базальноклітинної карциноми шкіри (а), ширина утвору (б), контроль васкуляризації (в).

Запропоновано хірургічне видалення утвору, патогістологічним дослідженням підтверджено наявність БКК шкіри.

У іншому клінічному випадку пацієнт С., 29 років, звернувся за консультацією до дерматолога з приводу появи утвору на верхній кінцівці. З анамнезу відомо, що утвір з'явився два роки тому й трохи збільшився у розмірах. Під час обстеження констатовано фототип шкіри II згідно з класифікацією Томаса Фіцпатріка [10]. Клінічно: в ділянці верхньої третини лівого плеча є утвір рожевого кольору з помірним лущенням, що виступає над рівнем шкіри у вигляді невеликого вузлика. На поверхні дві ледь помітні ерозії. Шкірні покриви сухі, зі зниженою еластичністю, що вказує на фотостаріння шкіри (рис. 4). Дерматоскопічно: новоутвір без чітких країв, із вираженим хаосом, який складається з радіальних ліній по периферії, розгалужених і серпантинних судин, включень грудочок сірого, коричневого та блакитного кольорів (рис. 5). Дерматоскопічно виявлені ознаки відповідають діагнозу БКК шкіри.

Для уточнення інвазійності процесу пацієнтові проведено УЗД шкіри й виявлено гіпоехогенний утвір із чіткими рівними симетричними контурами, правильної овальної форми, глибина проростання на 1,3 мм, локальна товщина дерми 2,3 мм (рис. 6). Під час вимірювання кровоплину констатовано посилену васкуляризацію, що дало підстави запідозрити малігнізацію солідного утвору.



Рис. 4. Вигляд вузлика ad oculus.

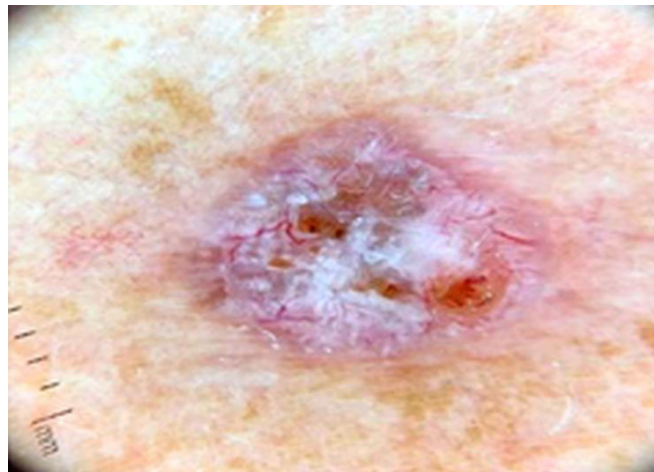


Рис. 5. Дерматоскопічні показники.

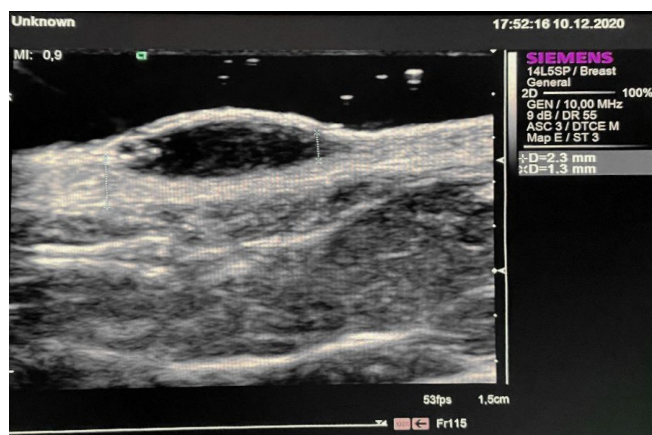


Рис. 6. Ультрасонографічне дослідження.

Пацієнтові запропоновано хірургічне видалення утвору з наступним патогістологічним дослідженням біоптату новоутвору, яке підтвердило наявність базальноклітинної карциноми шкіри.

Висновки. Захворюваність на базальноклітинну карциному з кожним роком невинно зростає, особливо серед людей молодого віку, а її типова локалізація змінюється. Діагностика базальноклітинної карциноми з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (подвійний діагностичний тест «Дерматоскопія + ультразвукове дослідження») ефективна й доцільна, адже дає змогу виявити прояви інвазійного росту новоутворів, межі їх поширення та можливу зміну прилеглої тканини, а також визначити потребу в оперативному лікуванні.

Список літератури

1. Аллахвердян ГС, Чекалова МА, Михайлова ИН. Ультразвуковая семиотика опухолевых изменений в поясничных лимфатических узлах. Онкологический журнал, лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;1(3):31–35 (Allakhverdyan GS, Chekalova MA, Mikhailova IN. Ultrasound semiotics of tumor changes in the lumbar lymph nodes. Journal of Oncology, Radiation Diagnostics, Radiation Therapy. 2018;1(3):31-35). (Russian)
2. Кабанова МА, Волгин ВН, Попова НМ, Сачек ОИ, Шелепова ЕА. Клинические проявления базальноклеточного рака кожи и результативность лечения пациентов. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018;2:28–35 (Kabanova MA, Volgin VN, Popova NM, Sachek OI, Shelepova EA. Clinical manifestations of basal cell skin cancer and the effectiveness of patient treatment. Modern Problems of Health Care and Medical Statistics. 2018;2:28-35). (Russian)

3. Казаков СВ, Щербак СГ. Клинический случай базальноклеточного рака кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2017;16(2):16–18 (Kazakov SV, Shcherbak SG. A clinical case of basal cell carcinoma of the skin. Clinical Dermatology and Venereology. 2017;16(2):16-18). (Russian) <https://doi.org/10.17116/klinderma201716216-18>
4. Киттлер Г, Розенталь К, Кэмерон А, Цандль Ф, Киладзе Н, Булинська А, Шулаи Т. Дерматоскопия, алгоритмический метод, основанный на анализе узора. Via Medica; 2011. 322 с. (Kittler G, Rosenthal K, Cameron A, Tsandl F, Kiladze N, Bulinska A, Shulaia T. Dermatoscopy, an algorithmic method based on pattern analysis. Via Medica; 2011. 322 p.). (Russian)
5. Хлебникова АН, Новоселова НВ. Дерматоскопические критерии базалиом различного морфологического строения. Альманах клинической медицины. 2014;34:65–70 (Khlebnikova AN, Novoselova NV. Dermatoscopic criteria for basaliomas of various morphological structures. Almanac of Clinical Medicine. 2014;34:65-70). (Russian)
6. Bobadilla F, Wortsman X, Muñoz C, Segovia L, Espinoza M, Jemec G. Presurgical high resolution ultrasound of facial basal cell carcinoma: Correlation with histology. Cancer Imaging. 2008;8:163-172. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0026>
7. Bouer M, Chammas M, Messina M, Cerri G. Squamous cell carcinoma (SCC) of the skin: Description of ultrasound and power doppler findings before and after the use of microbubble contrast and association with degree of malignancy. Ultrasound Med Biol. 2009;35:S220. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.06.833>
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/skin-cancer-statistics>. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
9. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. J Am Acad Dermatol. 2019;80(2):303-317. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
10. Gloster HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):741-760. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.08.063>
11. Marzuka AG. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J Biol Med. 2015;88(2):167-179.
12. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). J Am Acad Dermatol. 1991;24(1):1-13. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(91\)70001-1](https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70001-1)
13. Mogensen M, Jemec GB. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: A review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies. Dermatol Surg. 2007;33(10):1158-1174. <https://doi.org/10.1097/00042728-200710000-00003>
14. Nouri K, Ballard CJ et al. Basal cell carcinoma. In: Nouri K et al. Skin Cancer. McGraw Hill Medical, China; 2008. P. 61-81.
15. Preminger BA, Talmor M, Specht MC, Suzman M, Hoffman LA. The legacy of Icarus in the 21st century: report of a case of aggressive submental basal cell carcinoma resulting from frequent use of a metallic ultraviolet reflector. Ann Plast Surg. 2001;46(2):192-193. <https://doi.org/10.1097/00000637-200102000-00026>
16. Radiation: Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer/16 October. 2017. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer)
17. Bader RS. Basal cell carcinoma. William DJ, ed. 2021. Medscape. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/276624-overview>
18. Wortsman X. Sonography of facial cutaneous basal cell carcinoma: a first-line imaging technique. J Ultrasound Med. 2013;32(4):567-572. <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.4.567>
19. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in US men and women. Am J Epidemiol. 2013;178(6):890-897. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt073>

Стаття надійшла до редакції журналу 03. 09. 2021 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Ефективність діагностики базальноклітинної карциноми шкіри з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (огляд літератури; опис клінічних випадків)

А. Булінська, Я. О. Зайченко, А. Р. Кучер, І. С. Мота

Вступ. Базальноклітинна карцинома (ББК) – найпоширеніший рак шкіри. Захворюваність на ББК зростає у всьому світі. Візуальний огляд – перший інструмент скринінгу, який використовують клініцисти, але інколи його не досить для диференціації і визначення тактики лікування. У практику широко входять неінвазійні методи, такі як дерматоскопія та ультрасонографія шкіри, що забезпечують чітку діагностику, повністю

корельовані з патоморфологічним діагнозом і дають змогу визначити інвазійність процесу та обсяг хірургічного лікування.

Мета. На основі огляду сучасної літератури та опису власних клінічних випадків з'ясувати ефективність діагностики базальноклітинної карциноми шкіри з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням.

Матеріали й методи. Дослідження розпочали з ознайомлення з літературними джерелами, застосовували контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень. Проаналізовано 19 джерел англійською та українською мовами. Описано два випадки базальноклітинної базаліоми у хворих молодого віку з нетиповою локалізацією, дерматоскопічні та ультрасонографічні показники, кореляцію з патоморфологічним діагнозом. Дерматоскопічні показники оцінювали за алгоритмом Г. Кітлера, УЗД шкіри виконували на апараті експертного класу ACUSON Juniper Ultrasound System з режимами кольорового та енергетичного доплера лінійним мультисистотним трансдюсером (5–17 МГц) за оригінальним протоколом, розробленим Г. С. Аллахвердян.

Результати. БКК – немеланоцитарний рак шкіри, що становить приблизно 70,0 % усіх епітеліальних новоутворів шкіри. Імовірність виникнення БКК з віком значно зростає, особливо у чоловіків. Основні причини – багаторазові епізоди надмірної інсоляції або ж зловживання солярієм у зимовий період, вплив екологічно несприятливих умов зовнішнього середовища, рентгенівське або радіоактивне опромінення, обтяжений родинний анамнез, генетичні порушення. Діагноз зазвичай ґрунтується на клінічно-дерматоскопічних особливостях пухлин, які відрізняються локально інфільтративним і деструктивним типом росту й розмаїттям клінічних варіантів. Для діагностики БКК щораз частіше застосовують саме візуалізаційні технології, зокрема такі неінвазійні методи обстеження, як дерматоскопія та високочастотний ультразвук.

Описано клінічні випадки – нетипові епізоди діагностики БКК шкіри з нехарактерним раннім її виникненням, нетиповою локалізацією процесу та безпрецедентним раннім віком пацієнтів (21 і 29 років). Отримані результати дерматоскопічного та ультрасонографічного обстеження підтверджують специфічну клінічну симптоматику та повністю корельовані з патоморфологічним діагнозом.

Висновки. Захворюваність на базальноклітинну карциному з кожним роком невпинно зростає, особливо серед людей молодого віку, а її типова локалізація змінюється. Діагностика базальноклітинної карциноми з використанням дерматоскопії у поєднанні з ультразвуковим дослідженням (подвійний діагностичний тест «Дерматоскопія + ультразвукове дослідження») ефективна й доцільна, адже дає змогу виявити прояви інвазійного росту новоутворів, їх межі поширення та можливу зміну прилеглої тканини, а також визначити потребу в оперативному лікуванні.

Ключові слова: базальноклітинна карцинома шкіри, дерматоскопія, ультрасонографія шкіри.

Efficiency of Basal Cell Diagnosis Skin Carcinomas Using Dermatoscopy in Combination with Ultrasound (Literature Review; Description of Clinical Cases)

A. Bulinska, Ya. Zaychenko, A. Kucher, I. Mota

Introduction. Basal cell carcinoma of the skin is the most common skin cancer in people with fair skin color. Early detection of basal cell carcinoma and proper surgical approach are crucial to reduce the negative outcome of this tumor. Visual examination is the first screening tool used by clinicians, but sometimes it is not sufficient to differentiate and determine treatment tactics. Therefore, non-invasive methods such as dermatoscopy and ultrasonography of the skin have recently become widely used, these methods improve the diagnosis, fully correlate with the pathomorphological diagnosis and allow determining the invasiveness of the process and the scope of surgery.

The aim of the study. To establish the effectivity of the diagnosis of basal cell carcinoma of the skin using dermatoscopy in combination with ultrasound, to clarify and justify the feasibility of using a double diagnostic test "Dermatoscopy + Ultrasound" in the diagnosis of skin tumors for prospective surgery.

Materials and methods. Two cases of basal cell carcinoma in young patients with atypical localization, dermatoscopic and ultrasonographic parameters, correlation with pathomorphological diagnosis are described. Dermatoscopic parameters were evaluated according to G. Kittler's algorithm, skin ultrasound was performed on an expert class device "ACUSON Juniper Ultrasound System" with color and energy Doppler modes by a linear multifrequency transducer (5-17MHz) according to the original protocol developed by G. Alakhverdian.

Results. A feature of the described clinical cases is the young age of patients (21 and 29 years), which is an atypical phenomenon in relation to the manifestations of BCC and indicates that recently basal cell carcinoma begins

to occur at a young age and its typical location changes. The obtained data of dermatoscopic and ultrasonographic examination confirm specific clinical symptoms and are completely correlated with pathomorphological diagnosis.

Conclusions. Dermatoscopy in combination with skin ultrasonography are reliable non-invasive techniques that allow real-time detection of clinical and subclinical lesions and should be used to diagnose and monitor for all skin cancers.

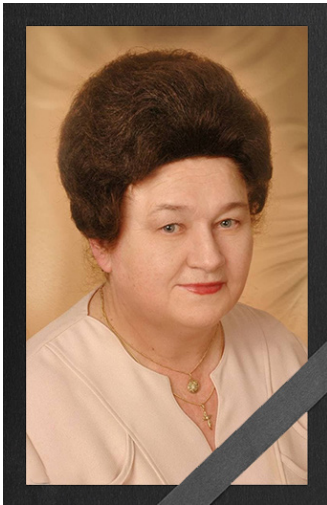
Keywords: basal cell carcinoma of the skin, dermatoscopy, ultrasonography of the skin.

Відомості про авторів

1. Bulinska Agata, School of Medicine, The University of Queensland (Brisbane, Australia); MD, PhD; agata.bulinska.dr@gmail.com
2. Зайченко Ярина Олександрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра дерматології, венерології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); кандидатка медичних наук, доцентка; 79057, м. Львів, вул. Коновальця, 71; +38(050)540-61-43; yarynazaychenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3606-2513>
3. Кучер Аскольд Романович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра променевої діагностики ФПДО (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); кандидат медичних наук, доцент; <https://orcid.org/0000-0002-7511-7057>
4. Мота Ірина Степанівна; центр ультразвукової діагностики «УльтраМед» (79000, м. Львів, вул. І. Огієнка, 14); mota_ira@ukr.net

Світлій пам'яті Євгенії Хомівни Заремби

(20.03.1935–07.09.2021)



20 березня 2021 року виповнилося 86 років з дня народження і 62 роки лікарської, науково-педагогічної та громадської діяльності Євгенії Хомівни Заремби – академіка НАНВО України, доктора медичних наук, заслуженого професора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Заремба Євгенія Хомівна народилася 20 березня 1935 року в селі Ржищів Берестечківського (нині Горохівського) району Волинської області. У 1959 році закінчила з відзнакою лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту. З 1959 по 1970 рік працювала лікарем-терапевтом Вузлової лікарні станції Львів. З 1962 по 1964 рік навчалася в клінічній ординатурі на кафедрі факультетської терапії ЛДМІ. У 1968 році захистила кандидатську дисертацію на тему: «Кортикостероїдна терапія з допомогою методу перемінного «гормонального вакууму». З вересня 1970 по липень 1976 року – асистент кафедри факультетської терапії, а з липня 1976 по січень 1984 року – доцент кафедри шпитальної терапії Львівського державного медичного інституту.

У жовтні 1983 року її призначено завідувачем кафедри терапії № 2 факультету вдосконалення лікарів і провізорів ЛДМІ, а в січні 1984 року обрано за конкурсом на цю посаду. Завідувала кафедрою сімейної медицини з 1983 по 2005 рік.

У 1988 році Є. Х. Заремба захистила докторську дисертацію на тему: «Застосування переривчастого курсу лікування глюкокортикоїдами та інсуліном у терапевтичних хворих». У 1989 році їй присвоєно звання професора. З 1993 по 1996 рік була деканом факультету вдосконалення лікарів і провізорів. З 2001 по 2005 рік – член Експертної комісії ВАК України за спеціальністю «Внутрішні хвороби». У грудні 2004 року її обрано академіком Академії наук вищої освіти України. З 2005 року – професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти.

У листопаді 1995 року кафедру терапії № 2 реорганізовано в кафедру сімейної медицини, яка стала першим навчально-методичним центром із організації та впровадження сімейної медицини в Україні. Кафедра започаткувала розвиток сімейної медицини в Україні та організувала першу Асоціацію сімейних лікарів Львівщини, взяла активну участь в організації Асоціації сімейних лікарів України та її вступі до Всесвітньої (WONCA) і Європейської організації.

З метою започаткування в Україні сімейної медицини Є. Х. Заремба вивчала досвід багатьох країн світу: США, Великої Британії, Франції, Австрії, Польщі, Чехії, Угорщини, Фінляндії та ін.

Академік Є. Х. Заремба – засновниця першої кафедри сімейної медицини в Україні та Асоціації сімейних лікарів Львівщини. Під її керівництвом опрацьовано концепцію організації сімейної медицини, розроблено навчальні плани, програми та методичні рекомендації щодо проведення практичних і семінарських занять для слухачів циклів спеціалізації, переатестації, тематичного вдосконалення та інтернів зі спеціальностей: загальна практика – сімейна медицина, терапія, кардіологія, невідкладна кардіологія, ревматологія, медицина невідкладних станів. За її участю та редакцією видано низку навчальних посібників: «Биосфера, питание, здоровье» (1982), «Азбука харчування. Лікувальне харчування» (1991), «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2004, 2007), «Нетрадиційні методи лікування в практиці сімейного лікаря» (2010), «Кардіологія для сімейних лікарів» (2012), «Менопауза: міждисциплінарні аспекти» (2012), «Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб в практиці сімейного лікаря» (2014), енциклопедія «Сімейна медицина» в п'яти томах (2009) та ін.

Основні напрями наукових досліджень: діагностика та лікування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, ревматизму; вивчення дисплазії сполучної тканини, системних автоімунних хвороб, хвороб органів дихання, ендокринної патології, системи згортання крові, варіабельності серцевого ритму, імунної реактивності та функції кори надниркових залоз; застосування магнітотерапії, озонотерапії, ендогенного дихання, олії амаранту в медицині. Розроблено новий метод лікування глюкокортикоїдами та інсуліном хворих із системними хворобами сполучної тканини.

Є. Х. Заремба – Почесний президент Асоціації сімейних лікарів України та Львівщини, член світових, європейських і вітчизняних організацій – Європейської та Світової організацій сімейної медицини і загальної практики, Європейського товариства кардіологів, Асоціації превентивної та антиейджинг медицини, Наукового товариства імені Т. Шевченка.

Упродовж багатьох років Є. Х. Заремба була членом правління терапевтичного товариства України, головою Львівського обласного товариства кардіологів (з 1985), а також головним редактором журналу «Практична медицина» (1996–2000), членом редколегії низки фахових журналів («Український кардіологічний

журнал», «Український ревматологічний журнал», «Сімейна медицина», «Сімейна медицина і сімейна медсестра», «Практикуючий лікар», «Львівський клінічний вісник») і редакційної ради спеціалізованого журналу для лікарів-інтерністів «Лечебное дело» (Мінськ, Білорусь).

Тривалий час Є. Х. Заремба очолювала Львівське регіональне відділення Академії наук вищої освіти України, а також була членом координаційної ради МОЗ України зі сімейної медицини, експертної комісії Управління охорони здоров'я обласної державної адміністрації, атестаційної комісії Управління охорони здоров'я Львівської області; брала активну участь у роботі спеціалізованих вчених рад – у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (спеціальність «Внутрішні хвороби»), Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (спеціальності «Внутрішні хвороби» та «Кардіологія»).

Нагороджена грамотами МОЗ України (2007, 2010), «За багаторічну сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток охорони здоров'я, високий професіоналізм, відданість справі, активну громадянську позицію та з нагоди 25-річчя запровадження сімейної медицини в Україні» (2013); почесною відзнакою «Великого Князя Володимира» (2007); нагородою Ярослава Мудрого (2007); подяками комітету з питань народної і нетрадиційної медицини МОЗ України за участь у науково-практичній конференції «Здоров'я та довголіття» (2007, 2008), за організацію та проведення конференції в межах міжнародної виставки «Галмед: Здоров'я та довголіття» (2008, 2009, 2010, 2011, 2014), Національного медичного університету імені Данила Галицького (2009); дипломами за працю «Сімейна медицина» (2008), за загальну редакцію праці «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2009), президії АН ВО України за працю «Сімейна медицина». Т. 3. (2012); медалями академіка М. Д. Стражеска (2009), «За успіхи в науково-педагогічній діяльності» (2012), «20 років АН ВО України» (2012), «За заслуги» (2013), «Медаллю Івана Пулюя» (2013); подякою від міської адміністрації (2015), грамотою ректорату (2015), почесною грамотою Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації (2015), грамотою Ужгородського національного університету та Асоціації сімейних лікарів Закарпатської області (2015), подякою президента Української асоціації сімейної медицини (2015).

Є. Х. Заремба – авторка 1067 друкованих праць, більша частина яких присвячена питанням кардіології, ревматології та ендокринології. Серед них монографії, наукові посібники та словники – 51, 28 методичних рекомендацій, 19 патентів, 3 посвідчення про державну реєстрацію прав автора на твір, 2 авторські посвідчення, 23 інформаційні листи, 15 рацпропозицій. Під її керівництвом захищено 4 докторські та 25 кандидатських дисертацій.

Академік Є. Х. Заремба була відома як прекрасний організатор, клініцист, учений, досвідчений педагог, лікар вищої кваліфікаційної категорії зі спеціальностей «Кардіологія», «Терапія», «Загальна практика – сімейна медицина». Їй були притаманні любов до праці та знань, нестримний творчий пошук, людяність, чуйність, скромність. Завдяки коректності, витриманості, доброзичливості, вимогливості до себе та співпрацівників, високій професійній майстерності, організаторським здібностям користувалася заслуженим авторитетом у колег.

In Bright Memory of Eugenia Khomivna Zaremba (20.03.1935–07.09.2021)

On March 20, 2021 the 86th birth anniversary and 62 years of medical, scientific, pedagogical, and social activities of Eugenia Khomivna Zaremba - Academician of the National Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine, Doctor of Medicine, Honored Professor of Danylo Halytsky Lviv National Medical University were celebrated.

Yevheniya Khomivna Zaremba was born on March 20, 1935, in the Rzhyshev village, Berestechko (now Gorokhiv) district, Volyn region. In 1959 she graduated with honors from the Medical Faculty of Lviv State Medical Institute (LSMI). From 1959 to 1970 she worked as a physician at Lviv Railway Nodal Hospital. From 1962 till 1964 she was admitted to the clinical residency at the Faculty Therapy Department at LSMI. In 1968 she was conferred PhD for the dissertation entitled: "Corticosteroid therapy using the method of variable 'hormonal vacuum'". From September 1970 till July 1976 - Assistant Professor of Faculty Therapy Department, and from July 1976 to January 1984 - Associate Professor of Hospital Therapy Department at LSMI.

In October 1983, she was appointed as Head of the Department of Therapy N 2 of Physicians and Pharmacists Advanced Training Faculty of LSMI, and in January 1984 was elected by competition for this position. Head of the Department of Family Medicine from 1983 to 2005.

In 1988, E. H. Zaremba was conferred DSci degree for her doctoral dissertation entitled: "The use of intermittent treatment with glucocorticoids and insulin in therapeutic patients". In 1989 she was awarded the title of professor. From 1993 to 1996 she was elected the dean of the Physicians and Pharmacists Advanced Training Faculty. From 2001 to 2005 he was a member of the expert commission of the Higher Attestation Commission of Ukraine on the specialty 'Internal Medicine'. In December 2004, she was elected an Academician of the Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine. Since 2005 - Professor of Family Medicine Department at Faculty of Postgraduate Education.

In November 1995, the Department of Therapy N 2 was reorganized into the Department of Family Medicine, which became the first educational and methodological center for the organization and implementation of family medicine in Ukraine. The department initiated the development of family medicine in Ukraine and organized the first Association of Family Physicians of the Lviv region, took an active part in the organization of the Association of Family Practitioners of Ukraine and its accession to the World (WONCA) and the European Organization.

To start the family medicine in Ukraine, E. H. Zarembo studied the experience of many countries around the world: the United States of America, Great Britain, France, Austria, Poland, the Czech Republic, Hungary, Finland, and others.

Academician E. H. Zarembo is the founder of the first Department of Family Medicine in Ukraine and the Association of Family Practitioners of Lviv region. Under her leadership, the concept of family medicine, curricula, programs, and guidelines for practical and seminar classes of specialization for students, re-certification, thematic improvement, and interns studies in specialties: general practice - family medicine, therapy, cardiology, emergency cardiology, rheumatology, emergency medicine were developed. With her participation and editing, several textbooks were published: "Biosphere, nutrition, health" (1982), "Alphabet of nutrition. Therapeutic Nutrition" (1991), "Selected Issues of Cardiology for Family Practitioners" (2004, 2007), "Non-Traditional Therapies in the Practice of Family Practitioners" (2010), "Cardiology for Family Practitioners" (2012), "Menopause: Interdisciplinary Aspects" (2012), "Skin Signs of Internal and Infectious Diseases in the Practice of Family Medicine" (2014), encyclopedia "Family Medicine" in five volumes (2009) and others.

Main areas of research: diagnosis and treatment of coronary heart disease, hypertension, rheumatism; study of connective tissue dysplasia, systemic autoimmune diseases, respiratory diseases, endocrine pathology, blood clotting system, heart rate variability, immune reactivity, and adrenal cortex function; application of magnetic therapy, ozone therapy, endogenous respiration, amaranth oil in medicine. A new method of treatment with glucocorticoids and insulin in patients with systemic connective tissue diseases has been also developed.

E. H. Zarembo was the Honorary President of the Association of Family Practitioners of Ukraine and Lviv region, member of the world, European and domestic organizations - European and World Organizations of Family Medicine and General Practice, European Society of Cardiology, Association of Preventive and Anti-Aging Medicine, Taras Shevchenko Scientific Society.

For many years E. H. Zarembo was a board member of the Therapeutic Society of Ukraine, chairman of the Lviv Regional Society of Cardiology (since 1985), and editor-in-chief of the journal "Practical Medicine" (1996-2000), editorial board member of several professional journals "Ukrainian Journal of Cardiology", "Ukrainian Rheumatological Journal", "Family Medicine", "Family Medicine and Family Nurse", "The Practitioner", "Lviv Clinical Bulletin") and specialized journal for internists "Medical Affairs" (Minsk, Belarus).

For a long time, E. H. Zarembo headed the Lviv regional branch of the Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine, and was also a member of the coordinating council of the Ministry of Health of Ukraine on family medicine, an expert commission of the Health Department of the regional state administration; took an active part in the work of specialized scientific councils - at the P. L. Shupyk National University of Health of Ukraine (specialty "Internal Medicine"), Danylo Halytsky Lviv National Medical University (specialty "Internal Medicine" and "Cardiology").

She was awarded diplomas of the Ministry of Health of Ukraine (2007, 2010), "For many years of hard work, significant personal contribution to health development, high professionalism, dedication, active citizenship and on the occasion of the 25th anniversary of family medicine in Ukraine" (2013); honorary award of "Duke Volodymyr the Great" (2007); "Order of Prince Yaroslav the Wise" (2007); thanks of the Committee on Folk and Alternative Medicine of the Ministry of Health of Ukraine for participation in the scientific-practical conference "Health and Longevity" (2007, 2008), for organizing and conducting the conference within the international exhibition "Galmed: Health and Longevity" (2008, 2009, 2010, 2011, 2014), Danylo Halytsky Lviv National Medical University (2009); diplomas for the work "Family Medicine" (2008), for the general edition of the work "Selected Issues of Cardiology for Family Doctors" (2009), the presidium of the Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine for the work "Family Medicine". V. 3. (2012); medals of Academician M. D. Strazhesko (2009), "For Successes in Scientific and Pedagogical Activities" (2012), "20 years of the Academy of Sciences of Higher Education of Ukraine" (2012), "For merits" (2013), "Medal of Ivan Pulyuy" (2013); thanks from the city administration (2015), diploma from the Rector's Office (2015), diploma of the Department of Health of the Lviv Regional State Administration (2015), diploma of Uzhhorod National University and the Association of Family Practitioners of Zakarpattia region (2015), thanks from the President of the Ukrainian Family Medicine Association (2015).

E. H. Zarembo is the author of 1,067 publications, most of which are devoted to cardiology, rheumatology, and endocrinology. Among them are the monographs, scientific manuals, and dictionaries - 51, 28 methodical recommendations, 19 patents, 3 certificates of state registration of copyright to a work, 2 copyright certificates, 23 information letters, 15 proposals. Under her supervision 4 doctoral and 25 PhD dissertations were defended.

Academician E. H. Zarembo was known as an excellent organizer, clinician, scientist, experienced teacher, doctor of the highest qualification category in the specialties "cardiology", "therapy", "general practice - family medicine". She was characterized by a love to work and knowledge, unbridled creative search, humanity, sensitivity, modesty. Due to the correctness, endurance, friendliness, demanding of themselves and employees, high professionalism, organizational skills, she enjoyed a well-deserved authority among colleagues.

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

2. Мова: українська, англійська, німецька, російська.

3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлетень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):

3.1. Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

3.3. Вказання мети статті та завдань;

3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку статті:

1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;

1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);

1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без аббревіатур);

1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;

1.5. Фотографія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо лише два автори – дві фотографії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

2.1. Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження (із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу); 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури;

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.care-statement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопесю (ХХІ);

2.3. В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин»;

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і погоджена з Етичною комісією;

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Cyr, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, ліве – 2,0 см;

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити аббревіатуру;

2.7. Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20];

2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них розміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок поданої статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», розміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком посилання. Фотографії пацієнтів розміщуються з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, розміщені безпосередньо під ним і починаються зі слова «Рис.» та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки «верх», «низ». Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

3. Список використаної літератури за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стиль (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації». Автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету

України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. Київ: УБА, 2016. 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською та російською мовами, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо російською – короткі резюме російською та українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) російською та українською мовами;

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень мовами анотацій).

5. Обсяг оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, проблемної – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Статті, надіслані до друку українською, російською та німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

7. У кінці статті подають **інформацію щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

8. Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

2. Два примірники авторського оригіналу тесту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

3. Електронний варіант (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файлу вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диск, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

5. Заповнений **бланк ліцензійних умов** використання наукової статті (додаток 1).

6. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повні ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор **ORCID ID**.

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.

2. Усі статті рецензуються експертами за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук праць заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0 \$ США за курсом НБУ + 4,0 \$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», I поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Фаюрі Оксані Петрівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», II поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.

GUIDELINES FOR ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.

2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.

3. Scientific articles must include:

- 3.1.** Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
- 3.2.** Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
- 3.3.** Indication of the aim and the tasks of the article;
- 3.4.** Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
- 3.5.** Conclusions and prospects for further research in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:

1.1. Name of rubric for which the article is assigned;

1.2. Title of the article (short, specific, without abbreviations);

1.3. The initials and surname of the author (-s), place of work. If the authors work at different establishments - they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;

1.4. Photographs (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors - two photographs;

2. Requirements to the writing of the text:

2.1. Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the CONSORT standard (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms - according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases - according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (PD) - beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).

2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".

2.4. If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.

2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields - 2.0 cm.

2.6. Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.

2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].

2.8. Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.

2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately from the figures and numbered according to the numbers of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (using Arabic figures). The type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration using a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of place in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.

3. Reference list in alphabetical order (using Vancouver style)

In the references of the original works (for the last five to eight years) - up to 15 sources, in reviews - up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.

4. Annotations in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and Russian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in Russian - short abstracts in Ukrainian and Russian (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German - short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian or Russian abstract is needed;

4.1. Keywords (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

5. The volume of the original article 10–20 p., of the review, topical article - up to 30 p., of short reports - 7-10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

6. Articles sent for printing in Ukrainian, Russian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

7. At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N) **and the participation of each author in writing the article** (the concept and design of the research; the collection of material; processing of material; statistical processing of data; writing text; editing, etc.) must be noticed.

8. Address, phone number, e-mail of one of the authors to be published in the journal (optionally) with the pointing **ORCID ID** if available.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

1. Request letter signed by the director;

2. Two copies of the author's original text of the article (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas - formatted in Microsoft Equation, graphs and charts - in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed - in color, background - white, without a frame;

4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

5. The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

6. Information about the author(-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, **ORCID ID** if available.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers - for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) - \$ 4.0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4.0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com".

3. Hanging over to the executive secretary - Associate Professor Fayura Oksana Petrivna, office "LCB", address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", second floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv, 79010, Ukraine.