

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

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(43) – 4(44) 2023

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

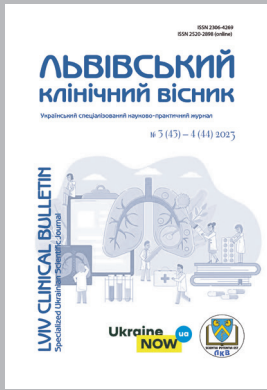
Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(наказ Міністерства освіти і науки України № 793 від 04.07.2014 р.)
і затверджено наказом МОН України № 32 від 15.01.2018 р.,
за наказом МОН України № 612 від 07.05.2019 р. – до категорії «Б»

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
Національної бібліотеки України
імени В. І. Вернадського, «Україніка наукова»
Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2023



Головний редактор

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

Заступники головного редактора:

проф. **Абрагамович У. О.**

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.,**

проф. **Лесик Р. Б.**

Наукові редактори

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

Відповідальний секретар

доц. **Фаюра О. П.**

Керівник проекту

Стеців Я. Б.

Комерційний директор

Погребняк О. О.

Літературні редактори

Дячишин Л. В., проф. **Єщенко Т. А.,**

проф. **Кочан І. М.** (українська мова),

проф. **Содомора П. А.** (англійська мова)

Провідний IT-фахівець

Павлів П. М.

Модератор (IT)

Скакун Ю. Я.

Коректор

Тростянчин О. А.

Комп'ютерне верстання

Гринчишин Т. В.

Рекомендувала Вчена рада Львівського

національного медичного університету

імени Данила Галицького

Протокол №9-ВР від 20.12.2023

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імени 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 22.12.2023

Формат 60x84/8. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 8,1.

Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:

<https://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(43) – 4(44) 2023

Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)

проф. **Базилевич А. Я.** (Львів, Україна)

проф. **Білий Р. О.** (Львів, Україна)

проф. **Гіорґадзе 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. **Корнійчук О. П.** (Львів, Україна)

проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)

проф. **Лончина В. А.** (Чикаго, США)

проф. **Негрич Т. І.** (Львів, Україна)

проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)

проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)

проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)

проф. **Склярів 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:

проф. **Вакалюк І. П.**
(Івано-Франківськ, Україна)

проф. **Волошина О. Б.**
(Одеса, Україна)

проф. **Ганич Т. М.**
(Ужгород, Україна)

акад. НАНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.**
(Львів, Україна)

д-р філос. **Грех Р.**
(Лондон, Велика Британія)

доц. **Гутор Т. Г.**
(Львів, Україна)

проф. **Дутка Р. Я.**
(Львів, Україна)

проф. **Зінчук О. М.**
(Львів, Україна)

акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.**
(Київ, Україна)

проф. **Кравчун П. Г.**
(Харків, Україна)

доц. **Леб Б.**

(Відень, Австрія)

проф. **Максимович В.**
(Вінніпег, Канада)

проф. **Надрага О. Б.**
(Львів, Україна)

акад. НАНВОУ, проф. **Новак В. Л.**
(Львів, Україна)

проф. **П'єткєвіч П.**
(Познань, Польща)

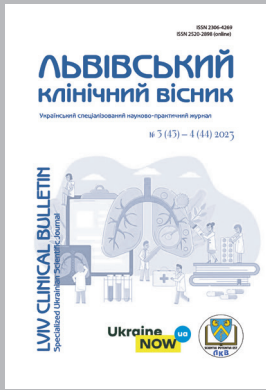
проф. **Присяжнюк В. П.**
(Чернівці, Україна)

проф. **Рудень В. В.**
(Львів, Україна)

д-р **Саутнер Ю.**
(Відень, Австрія)

проф. **Ягенський А. В.**
(Луцьк, Україна)

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



Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**

Editors:

Prof. **U. Abrahamovych**, Prof. **L. Markin**,
Prof. **R. Lesyk**

Scientific Editors

Prof. **A. Lutsyk**, Prof. **O. Radchenko**

Secretary

Assoc. Prof. **O. Fayura**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editors

L. Dyachyshyn, Prof. **T. Yeshchenko**,

Prof. **I. Kochan** (Ukrainian),

Prof. **P. Sodomora** (English)

Leading IT-specialist

P. Pavliv

Moderator (IT)

Y. Skakun

Correction

O. Trostianchyn

Computer typesetting

T. Hrynychshyn

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 9-SC since 20.12.2023

Founded by:

Danylo Halytsky

Lviv National Medical University

Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration

KB N 19230-9030ПП since 08.08.2012

Issued by the State

Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrylytsya"

79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3

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

Signed for publishing 22.12.2023.

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 "Kyrylytsya"

LIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

N 3(43) – 4(44) 2023

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)

Prof. **A. Bazylevych** (Lviv, Ukraine)

Prof. **R. Bilyy** (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. **O. Kornijchuk** (Lviv, Ukraine)

Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)

Prof. **V. Lonchyna** (Chicago, USA)

Prof. **T. Nehrych** (Lviv, Ukraine)

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)

Editorial Council:

Dr. **R. Gregg**
(London, Great Britain)

Prof. **R. Dutka**
(Lviv, Ukraine)

Assos. 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. Maksymowych**
(Winnipeg, Canada)

Prof. **A. Nadruga**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **V. Novak**
(Lviv, Ukraine)

Prof. **P. Pietkiewicz**
(Poznan, Poland)

Prof. **V. Prysyazhnyuk**
(Chernivtsi, Ukraine)

Prof. **V. Ruden'**
(Lviv, 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**
- 8 **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**
Рудень В. В.
Обізнаність управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини щодо теоретичних основ неінфекційних хвороб (за вислідами соціологічного дослідження)
- 16 **Марута Н. О., Кушнір Ю. А.**
Характеристики афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії
- 24 **Назарук Т. О.**
Ефективність застосування сполук магнію у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень
- 29 **Лаврик Г. С., Тимчук І. В., Руминська Т. М., Павлій С. Й., Герич Г. І., Корнійчук О. П., Федець А. Б.**
Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги
- 37 **Качковська В. В.**
Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту
- 45 **Телегіна Т. В., Зінчук О. М.**
Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування
- 52 **Ковальчук Р. А., Баган У. Р.**
Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання
- 58 **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ**
Яцула М. С., Няньковський С. Л.
Сучасний погляд на проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням (огляд літератури, опис клінічного випадку)
- 67 **ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ**

CONTENTS

- 7 EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
- ORIGINAL RESEARCH
- 8 **Ruden` V.**
Level of Awareness Managers of Medical Institutions and Health Care Bodies of Lviv Region Regarding the Theoretical Foundations of Non-Infectious Diseases (According to the Results of a Sociological Study)
- 16 **Maruta N., Kushnir Y.**
Characteristics of the Affective Sphere in Patients with Negative Symptoms in Schizophrenia
- 24 **Nazaruk T.**
The Effectiveness of Magnesium Compounds in the Complex Treatment of Patients with Arterial Hypertension with Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 29 **Lavryk G., Tymchuk I., Rumynska T., Pavli S., Herych G., Korniychuk O., Fedets A.**
Infection with Klebsiella and Pseudomonas in Mine-Blast Wounds: Frequency of Their Isolation at the Third Stage of Evacuation; Spectrum of Their Resistance; Sensitivity to Antimicrobial Drugs; General Rules of Military Medical Care
- 37 **Kachkovska V.**
Clinical Characteristics of Patients with Obesity Associated with Bronchial Asthma, Depending on the Age of Onset
- 45 **Telehina T., Zinchuk O.**
Endothelin-1 Indices in Patients with Leptospirosis of Various Severity Degrees and Their Changes Under the Influence of Seven-Day Treatment
- 52 **Kovalchuk R., Bahan U.**
Arrhythmias in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Induced by Various Risk Factors During the First Day After Myocardial Reperfusion by Primary Percutaneous Coronary Intervention
- LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
- 58 **Yatsula M., Nyankovskyy S.**
Contemporary Perspectives on Vitamin D Provision in Children and Adolescents with Obesity (Literature Review, Clinical Case Description)
- 69 GUIDELINES FOR ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 43–44-му числах «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння обміну інформацією між клініцистами різного фаху. Це допоможе інтегрувати зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано сім статей.

У першій із них В. В. Рудень подав показники обізнаності щодо теоретичного рівня знань у керівників органів і закладів охорони здоров'я Львівщини в контексті наявних неінфекційних хвороб та їхніх наслідків із огляду на ріст захворюваності на неінфекційні хвороби в Україні за період незалежності в $n_{\text{нік}} = +1,5$ рази та їхній вплив на зменшення чисельності людності країни ($M_{\text{нік}} = 80,3 \pm 0,9$ % загальної кількості померлих). Результати дослідження засвідчують брак знань із теоретичних основ неінфекційних хвороб серед управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини. Це вимагає впровадження до навчального процесу кафедр медичних вишів організаційно-управлінського та клінічного спрямування як на додипломному, так і на післядипломному навчанні тем / факультативів / циклів тематичного вдосконалення щодо змісту неінфекційної патології з метою мінімізації її наслідків.

Актуальній проблемі присвячена стаття Н. О. Марути, Ю. А. Кушніра «Характеристики афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії». Отримані результати можуть бути використані як діагностичні критерії у пацієнтів із відсутністю симптомів шизофренії залежно від динаміки перебігу хвороби.

Т. О. Назарук у статті «Ефективність застосування сполук магнію у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень» стверджує, що комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію із коморбідною хронічною обструктивною хворобою легень, у яких до базисного лікування додається фіксована комбінація магнію з вітаміном B_6 , уможливило оптимізувати клінічний перебіг цих недуг, біоелектричну активність серця, додатково знизити артеріальний тиск, поліпшити показники спірометрії та якості життя.

У цій рубриці опубліковано статтю Г. С. Лаврик і співавторів «Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги». Дослідники виділили у 44,7 % поранених на третьому етапі евакуації *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* і довели, що мультирезистентні штами *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* є шпитальними, частота їх висівання становить 90,7 і 92,3 % відповідно, усі виділені ізоляти чутливі до колістину, якісна підготовка хірургічної рани для подальших реабілітаційних етапів передбачає повну елімінацію з рани мікроорганізмів.

Стаття В. В. Качковської присвячена клінічній характеристиці хворих на бронхіальну астму (БА), асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту. Дослідниця з'ясувала, що для фенотипу ранньої БА з ожирінням порівняно з БА з пізнім дебютом властива більша тривалість хвороби, цвітіння рослин частіше провокувало загострення, вища частота ранкових симптомів, загострень і частіша потреба вживати системні глюкокортикоїди. Авторка виокремила низку відмінностей пізньої БА з ожирінням щодо пізньої БА: частіший вплив професійних шкідливостей, холодної пори року, гострих респіраторних вірусних інфекцій, фізичного навантаження, поєднання чинників як причини загострення; денні напади із потребою вживати сальбутамол; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижча оборотність бронхіальної обструкції та гірші показники якості життя.

У цій же рубриці опубліковано статтю Т. В. Телегіної та О. М. Зінчука «Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування». Автори довели, що в обох групах як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування був вірогідно вищий показник ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). На сьомий день лікування вірогідно вищий показник концентрації ендотеліну-1 фіксували у групі хворих із тяжким перебігом лептоспірозу порівняно з хворими із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). У хворих обох груп через сім днів лікування спостерігали вірогідне збільшення вмісту ендотеліну-1 ($p < 0,05$).

У статті Р. А. Ковальчука та У. Р. Баган подана інформація щодо характеру аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання (ПЧШВВ). Автори довели, що у хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після ПЧШВВ зі стентуванням інфарктпов'язаної вінцевої артерії доволі часто виникають як надшлуночкові, так і шлуночкові передчасні скорочення, а також епізоди суправентрикулярної та нестійкої шлуночкової тахікардій, що свідчить про електричну нестабільність міокарда. Характер порушень ритму за наявності артеріальної гіпертензії, а також перенесеного COVID-19 прогностично несприятливіший і вказує на вищий ризик виникнення загрозливих для життя аритмій.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічного випадку» опублікована стаття М. С. Яцули, С. Л. Няньковського «Сучасний погляд на проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням (огляд літератури, опис клінічного випадку)». Автори зауважили, що недостатність вітаміну D вважається епідемією світового масштабу, спричинює занепокоєння серед лікарів і дослідників різного фаху, огляд сучасних наукових джерел підтвердив значний вплив вітаміну D на основні біохімічні та метаболічні процеси в організмі людини, його провідну роль у виникненні ожиріння та різноманітних ускладнень у дітей і підлітків, а також наголосили на тому, що надлишкова маса тіла або ожиріння у дітей і підлітків вимагають дослідження низки біохімічних параметрів, зокрема, вмісту сироваткового вітаміну D, показників білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, лептину, гормонів щитоподібної залози, а також на доцільності апаратної імпедансметрії та ультразвукового обстеження щитоподібної залози.

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

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

З найщирішими побажаннями успішної співпраці –
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 43-44th issues of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan promoting the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts in solvation of actual, often interdisciplinary, problems of modern medicine.

Seven articles were published in the "Original Research" section.

In the first of these articles V. Ruden presented results indicating low awareness of chief executives of medical and health care institutions of Lviv region and its impact on the increased non-communicable diseases incidence in Ukraine during the period of independence ($n_{\text{Hix}} = +1.5$ times) and of their influence on the reduction of the country's population ($M_{\text{Hix}} = 80.3 \pm 0.9$ % of the total number of dead people). This observation requires the implementation to the teaching syllabus of both undergraduate and postgraduate education educational topics / electives / cycles of thematic improvement regarding the content of non-infectious pathology in order to minimize its consequences in future.

The article of N. Maruta and Y. Kushnir "Characteristics of the Affective Sphere in Patients with Negative Symptoms in Schizophrenia" presents the authors own results, which can be used as diagnostic criteria in patients with no symptoms of schizophrenia, depending on the dynamics of the disease course.

In the article by T. Nazaruk "The Effectiveness of Magnesium Compounds in the Complex Treatment of Patients with Arterial Hypertension with Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease", the author claims that the supplementation of patients with arterial hypertension and comorbid chronic obstructive pulmonary disease basic treatment with magnesium and vitamin B6 is optimizing the clinical course, bioelectric activity of the heart, and, additionally - lowers blood pressure, improves spirometric indices and quality of life.

In the article of G. Lavryk et al. "Infection with *Klebsiella* and *Pseudomonas* in Mine-Blast Wounds: Frequency of Their Isolation at the Third Stage of Evacuation; Spectrum of Their Resistance; Sensitivity to Antimicrobial Drugs; General Rules of Military Medical Care". The researchers isolated *K. pneumoniae* and *P. Aeruginosa* from 44.7 % of the wounded servicemen at the third stage of evacuation, having proved that the multiresistant strains of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were of hospital origin, the frequency of their seeding corresponding to 90.7 % and 92.3 % respectively. All received isolates were sensitive to colistin; high-quality treatment on the further rehabilitation stages involves the complete elimination of microorganisms from the wound.

The article of V. Kachkovska is presenting clinical characteristics of patients with bronchial asthma (BA) associated with obesity, depending on the age of onset. A number of differences between early-onset and late-onset asthma patients was reported as follows: the duration of the disease is longer; the flowering of plants often caused exacerbations; higher frequency of morning symptoms; exacerbations and more frequent need to use systemic glucocorticoids. The distinctive features of late-onset asthma accompanied with obesity compared to pure late-onset asthma included: more frequent exposure to occupational hazards; acute respiratory viral infections during the cold season; early physical exertion: a combination of different factors as causes of exacerbation; daytime attacks with the need to use salbutamol; cough, including sputum; lower reversibility of bronchial obstruction and worse indicators of life quality.

In the same section, the article of T. Telehina and O. Zinchuk "Endothelin-1 Indices in Patients with Leptospirosis of Various Severity Degrees and Their Changes Under the Influence of Seven-Day Treatment" was published. It was proved that in both groups under investigation – at the time of hospitalization and after seven days of treatment – the level of endothelin-1 was significantly higher compared to the control group ($p < 0.01$). It was determined that on the seventh day of treatment, the concentration of endothelin-1 was apparently higher in the group of patients with a severe course of leptospirosis compared to patients with a moderate course ($p < 0.05$). In patients of both groups, after seven days of treatment, a distinct increase of the endothelin-1 content was observed ($p < 0.05$).

The article of R. Kovalchuk and U. Bahan provides information on the nature of arrhythmias in patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) in the presence of various risk factors during the first day after myocardial reperfusion by primary percutaneous coronary intervention (PCI). It was detected both supraventricular and ventricular premature contractions, as well as episodes of supraventricular and unstable ventricular tachycardia, which apparently indicate electrical instability of the myocardium, occur quite often in patients with STEMI during the first day after PCI with stenting of the infarct-related coronary artery. The nature of rhythm disturbances in the presence of arterial hypertension, as well as the COVID-19 infection in the past, is prognostically more unfavorable and indicates a greater risk of life-threatening arrhythmias in these individuals.

In the section "Literature Review, Clinical Case Description" the article of M. Yatsula and S. Nyankovskyy entitled "Contemporary Perspectives on Vitamin D Provision in Children and Adolescents with Obesity (Literature Review, Clinical Case Description)" was published. The authors emphasize that vitamin D deficiency is considered a worldwide epidemic, causing concern among doctors and researchers of various specialties. A literary survey figured out the important role of vitamin D deficiency on the main biochemical and metabolic disorders in human body, its crucial role in the occurrence of obesity and various complications in children and adolescents. The excessive body weight or obesity in children and adolescents requires the study of a number of biochemical parameters, which include the content of serum vitamin D, indicators of protein, carbohydrate and lipid metabolism, leptin, and thyroid hormones. It is advisable to carry out hardware impedancemetry and ultrasound examination of the thyroid gland.

Accepted for publication are papers in Ukrainian, English, German. The circulation of the Journal, as well as the placement of the articles on its site: <http://lkb.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make it possible to convey the information to all interested persons.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your articles published on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

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



В. В. Рудень

Львівський національний медичний університет
імени Данила Галицького

Обізнаність управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини щодо теоретичних основ неінфекційних хвороб (за вислідами соціологічного дослідження)

Вступ. Априорі для чинних систем охорони здоров'я європейських країн стало реальністю, коли у стані захворюваності й смертності населення над інфекційною патологією домінують неінфекційні хвороби (НІХ) [11], що відповідає змістові концепції епідеміологічного переходу американського демографа й епідеміолога Абд ель Рахмана Омрана (Abd el R. Omran (1925–1999)) [12], у первісному вигляді оприлюдненої 1971 р. у статті «Епідеміологічний перехід: теорія епідеміології демографічних змін» [14].

Ця група хвороб негативно відбивається як на стані індивідуального громадського здоров'я населення, так і на тривалості життя, а також на економічному, трудовому / людському й оборонному ресурсах [4, 9] і зазвичай спричинена поведінкою людини, що окреслюється способом життя через наявні чинники ризику [1].

Такі явища побутують і серед населення України, де загальна кількість НІХ за період незалежності зросла в $n_{\text{ніх}} = +1,5$ разу [7, 8], а їхній прямий вплив на зменшення чисельності людності країни становить $M_{\text{ніх}} = 80,3 \pm 0,9\%$ загальної кількості померлих [7, 8].

Із огляду на несприятливу епідеміологічну ситуацію у стані захворюваності й смертності означеної групи хронічних хвороб, вважаємо за доцільне визначити показник обізнаності управлінців медичних закладів

і органів охорони здоров'я Львівщини щодо теоретичних основ НІХ, що зрештою чинить прямий вплив на прийняття ефективних, своєчасних і обґрунтованих організаційно-управлінських рішень у питанні мінімізації їхніх наслідків для населення, що й робить дослідження актуальним у власному змісті.

Мета дослідження. Визначити показник обізнаності серед управлінців органів і закладів охорони здоров'я Львівщини з теоретичних знань щодо неінфекційних хвороб з метою мінімізації цієї патології.

Матеріали й методи дослідження. Виконано загальне, прикладне, описово-аналітичне, середньострокове, монографічне / разове, суцільне соціологічне дослідження серед слухачів циклів спеціалізації ($n = 103/P = 31,5\%$) і тематичного вдосконалення ($n = 224/P = 68,5\%$) за спеціальністю «Організація та управління охороною здоров'я» катедри громадського здоров'я факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імени Данила Галицького в 2022 р. ($\sum_{\text{курсантів}} n = 327$) від загальної кількості ($\sum_n = 392$) управлінців органів і закладів медичної допомоги та охорони здоров'я Львівщини.

Характеристику респондентів – керівників органів і закладів системи охорони здоров'я Львівщини наведено в таблиці.

Характеристика респондентів із-поміж управлінців органів і закладів системи медичної допомоги та охорони здоров'я Львівщини

Місце праці	Місто	P = 91,1 %	n = 298
	Село	P = 8,9 %	n = 29
Стать	Чоловіки	P = 29,4 %	n = 96
	Жінки	P = 70,6 %	n = 231

Вік, роки	25–29	P = 8,6 %	n = 28
	30–39	P = 28,1 %	n = 92
	40–49	P = 14,7 %	n = 48
	50–59	P = 22,6 %	n = 74
	60–69	P = 24,8 %	n = 81
	70+	P = 1,2 %	n = 4
Роки закінчення медичного вищого навчального закладу	1971–1980	P = 12,8 %	n = 42
	1981–1990	P = 24,8 %	n = 81
	1991–2000	P = 14,7 %	n = 48
	2001–2010	P = 16,5 %	n = 54
	2011–2020	P = 28,7 %	n = 94
	2021+	P = 2,4 %	n = 8
Атестаційна категорія за спеціальністю «Організація та управління охороною здоров'я»	Лікар - спеціаліст	P = 27,5 %	n = 90
	Друга	P = 14,7 %	n = 48
	Перша	P = 6,7 %	n = 22
	Вища	P = 51,1 %	n = 167
За посадою	Управлінець	P = 100,0 %	n = 327

Інструментом дослідження стала опрацьована автором, згідно з вимогами [10], «Анкета вивчення стану обізнаності лікарів щодо наявності неінфекційних хвороб в Україні» з низкою відкритих, закритих і напівзакритих, а також альтернативних запитань-меню з анонімних опитувань. Опитування респондентів, зведення, опрацювання соціологічного матеріалу здійснено в електронних таблицях пакета Microsoft Office Excel (2021), а використані медико-статистичні методи базувалися на принципах системності й відповідають Паспортові спеціальності 14.02.03 – соціальна медицина.

Результати дослідження та їхнє обговорення.

Аналіз результатів соціологічного дослідження (рис. 1) переконливо засвідчує розуміння $M = 80,4 \pm 0,3 \%$ ($n = 263$) респондентами сутності поняття

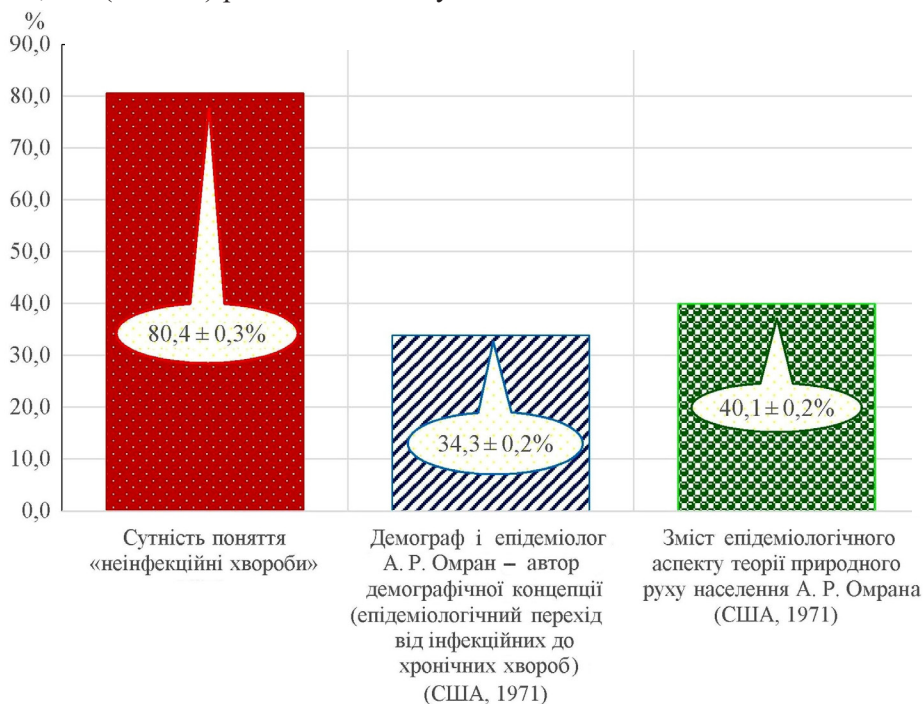


Рис. 1. Обізнаність респондентів (%) щодо сутності теоретичних засад неінфекційних хвороб від загальної кількості опитаних ($n = 327$).

Більш значущими є соціологічні показники, що стосуються розуміння керівниками органів і закладів охорони здоров'я віднесення певної патології людського організму до НІХ. Так, $M = 98,2 \pm 0,3 \%$ ($n = 321$) анкетованих віднесли до НІХ хвороби системи кровообігу [I00–I99], тоді як класи новоутворень [C00–D48] і розладів психіки та поведінки [F01–F99] до цієї групи зарахували відповідно $M = 85,0 \pm 0,3 \%$ ($n = 278$) і $M = 75,2 \pm 0,3 \%$ ($n = 246$) респондентів, цукровий діабет [E10–E14] пов'язали з НІХ $M = 85,0 \pm 0,3 \%$ ($n = 278$) опитаних, хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів [J40–J47] – $M = 63,6 \pm 0,2 \%$ ($n = 208$) досліджуваних (рис. 2).

Зауважмо також, що $M = 13,8 \pm 0,1 \%$ ($n = 45$) управлінців від системи медичної допомоги віднесли до

НІХ хвороби класу XVIII «Симптоми, ознаки та відхилення від норми, що їх виявлено під час лабораторних і клінічних досліджень, не класифіковані в інших рубриках» [R00–R99]; $M = 41,6 \pm 0,2 \%$ ($n = 136$) досліджуваних зарахували до них патологію класу XIX «Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх чинників» [S00–T98]; $M = 9,2 \pm 0,1 \%$ ($n = 30$) пов'язали з НІХ хвороби класу I «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби» [A00–B99], тоді як $M = 31,5 \pm 0,2 \%$ ($n = 103$) респондентів – «Окремі стани, що виникають у перинатальний період» [P00–P96] (клас XVI).

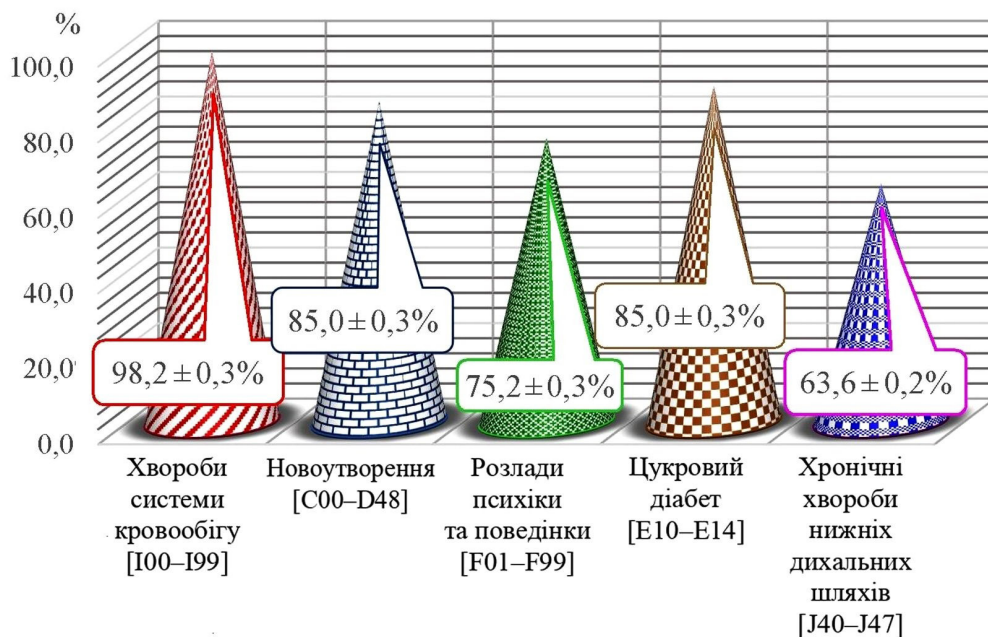


Рис. 2. Думка опитаних (%) про типи патології людського організму, віднесені до неінфекційних хвороб, серед загальної кількості досліджених ($n = 327$).

Ступінь розуміння досліджуваними причин, що провокують виникнення хронічних НІХ, проілюстровано рис. 3. Так, $M = 68,2 \pm 0,3 \%$ ($n = 223$) опитаних вказали наявність чинників ризику / детермінант, які мають прямий негативний вплив на здоров'я людини / громади в контексті виникнення НІХ. У цьому контексті $M = 53,8 \pm 0,2 \%$ ($n = 176$) анкетованих серед детермінант із негативним впливом на здоров'я людини виокремили групу ризиків (1-ша група), на які не можна вплинути (стать, вік і спадкова схильність). $M = 76,8 \pm 0,3 \%$ ($n = 251$) респондентів вказали на наявність чинників ризику виникнення і наростання тяжкості НІХ, які піддаються корекції та належать до 2-ї групи (куріння, нездорове харчування, низька фізична активність / гіподинамія, надлишкова маса тіла, підвищений артеріальний тиск, підвищений холестерин і / або цукор крові, психосоціальні чинники: стрес, депресія, тривога).

Результати дослідження підтверджують і те, що $M = 69,4 \pm 0,3 \%$ ($n = 227$) анкетованих назвали розпорядження Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку» № 530-р від 26.07.2018 р. як нормативно-правовий документ, який окреслює низку заходів щодо непоширення НІХ в Україні [6].

Проте неочікуваними є результати соціологічних досліджень, коли $M = 48,0 \pm 0,2 \%$ ($n = 157$) опитаних зазначили, що названі вище заходи обумовлюються Законом Верховної Ради України «Про систему громадського здоров'я» № 2573-IX від 06.09.2022 р., тоді як $M = 38,8 \pm 0,2 \%$ ($n = 127$) досліджених покликалися у цьому на Закон Верховної Ради України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» (1992), а $M = 22,6 \pm 0,1 \%$ ($n = 74$) респондентів – на Закон Верховної Ради України «Про забезпечення

Чинники ризику / детермінанти
негативного впливу на здоров'я
у контексті НІХ, у т.ч. віднесені як
до:

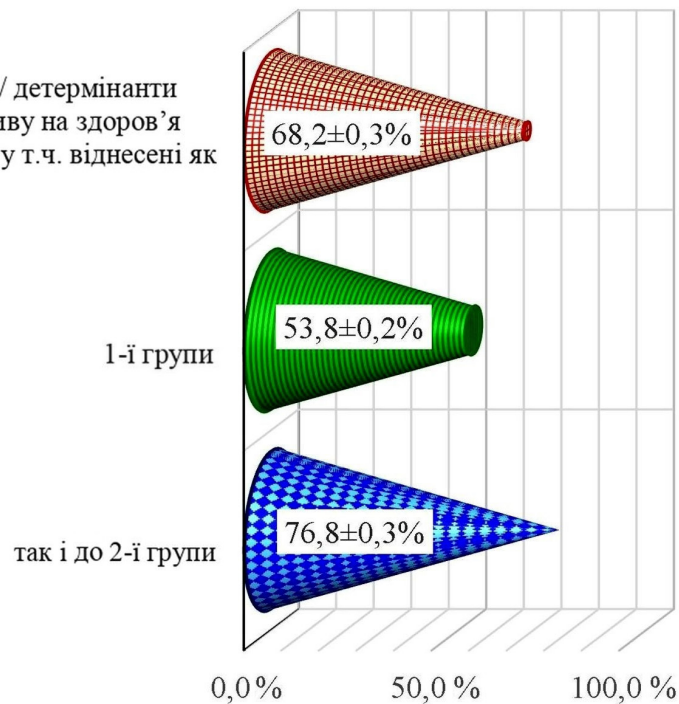


Рис. 3. Обізнаність опитуваних (n = 327) про чинники ризику, що провокують (%) виникнення неінфекційних хвороб у людини.

санітарного та епідемічного благополуччя населення» (1994), тоді як $M = 11,0 \pm 0,1 \%$ (n = 36) опитаних вказали інші законодавчі документи.

Доволі невтішні результати отримано серед управлінців органів і закладів системи медичної допомоги, коли лише $M = 22,3 \pm 0,1 \%$ (n = 73) респондентів ствердно відповіли, що поінформовані у їхній організаційно-управлінській і науковій медичній діяльності про проведене 2019 р. в Україні широкомасштабне національне дослідження STEPS із поетапним підходом ВООЗ щодо оцінювання поширеності чинників ризику НІХ [1] і $M = 14,1 \pm 0,1 \%$ (n = 46) анкетованих засвідчили обізнаність лише з деякими його результатами.

Окрім цього, у соціологічному дослідженні вивчали стан обізнаності респондентів зі згубними наслідками НІХ щодо життя і здоров'я людини (рис. 4). Так, $M = 85,9 \pm 0,3 \%$ (n = 281) респондентів зазначили, що НІХ є провідними причинами смертності серед населення, що, власне, збігається з інформацією з наукової літератури [3]. $M = 85,3 \pm 0,2 \%$ (n = 279) анкетованих висловили думку, що НІХ створюють передумови для виникнення тимчасової втрати працездатності, а $M = 63,3 \pm 0,2 \%$ (n = 207) – вважають їх причиною інвалідності, унаслідок чого сповільнюється соціально-економічний розвиток країни ($M = 47,1 \pm 0,2 \%$ / n = 154) й послаблюється її обороноздатність ($M = 30,9 \pm 0,2 \%$ / n = 101).

Утім, дзеркальне відображення наведеної вище думки управлінців від охорони здоров'я про НІХ як провідну причину смертності серед населення засвідчують отримані результати відповідей на постав-

лене перехресне запитання «Які види хвороб є головною причиною смертності в Україні?», де $M = 69,1 \pm 0,3 \%$ (n = 226) тих самих опитуваних назвали НІХ, що на $16,8 \pm 0,1 \%$ (n = 55) менше, ніж у попередньому судженні.

Власне, такий методичний підхід уможливило констатувати науковий факт, що $16,8 \pm 0,1 \%$ (n = 55) анкетованих виокремлюються неухважністю та невмінням зосередитися на безпосередньому відтворенні наявних знань у сприйнятті й розумінні основної причини смертності та її складників.

І насамкінець у цьому соціологічному дослідженні опитувані управлінці органів і закладів системи медичної допомоги та охорони здоров'я Львівщини у контексті українсько-швейцарського проекту «Діємо для здоров'я» (листопад 2020 р. – листопад 2024 р., Україна) [5] відповіли на теоретико-практичне запитання «Який захід є основним у діяльності лікаря загальної практики / сімейної медицини (ЛЗП/СМ) у профілактиці неінфекційних хвороб?».

У цьому контексті доречно посперитися на отримані результати дослідження. $M = 55,4 \pm 0,2 \%$ (n = 181) анкетованих відзначили обізнаність із основним завданням ЛЗП/СМ у профілактиці НІХ – не так лікування хвороб, як запобігання їхній появі та наростанню тяжкості у людини / громади, а найголовніше – навчити населення берегти власне здоров'я.

Водночас $M = 26,0 \pm 0,2 \%$ (n = 85) опитуваних акцентували на тому, що у профілактиці НІХ ЛЗП/СМ повинні вирішити як організаційно-управлінські, так і медичні проблеми зі здоров'ям на час першого контакту з пацієнтом, $M = 18,6 \pm 0,1 \%$ (n = 61) учас-

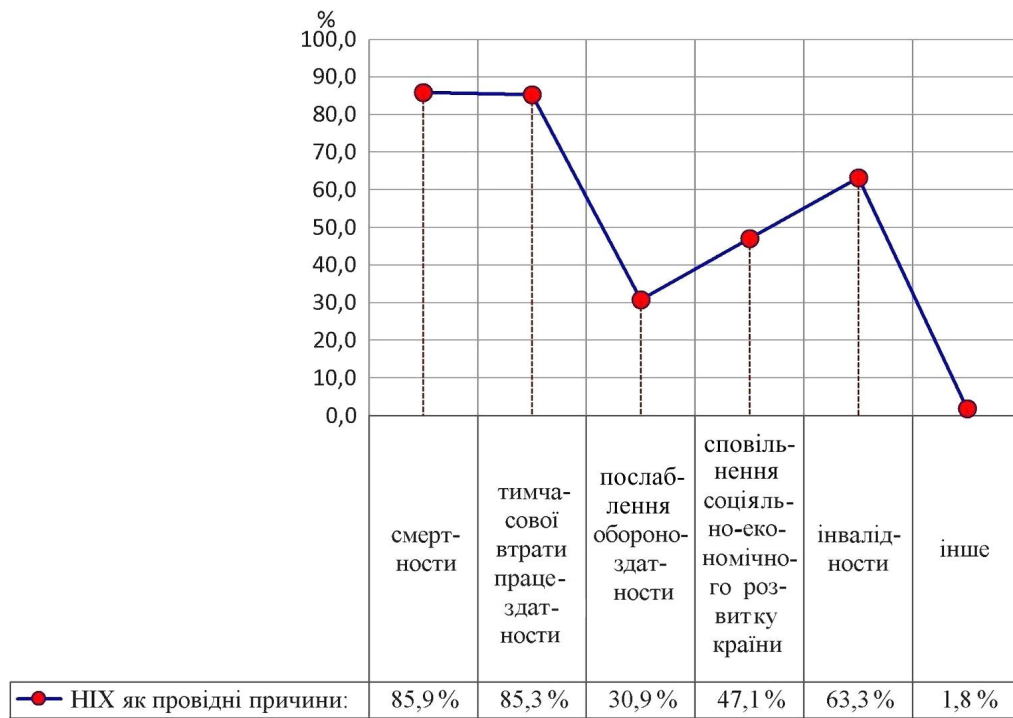


Рис. 4. Суждення респондентів (%) (n = 327) про згубні наслідки неінфекційних хвороб, як провідних причин негативного впливу на стан громадського здоров'я.

ників дослідження виокремили забезпечення доступності і сприйняття медичних послуг, інтегроване та скоординоване надання комплексних лікувальних, реабілітаційних, паліативних і профілактичних послуг, справедливе / раціональне використання медичних технологій і ресурсів на різних ланках медичного обслуговування, а також рентабельність первинної медичної допомоги населенню.

Висновки. Отримані соціологічні результати переконливо засвідчують недостатність знань з теоре-

тичних основ неінфекційних хвороб серед управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини, що вимагає від медичних вищих навчальних закладів упровадження до навчального процесу кафедр організаційно-управлінського та клінічного спрямування як у додипломному, так і в післядипломному навчанні тем / факультативів / циклів тематичного вдосконалення щодо сутності неінфекційної патології з метою мінімізації її наслідків.

Список літератури

1. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні 2019 року [Інтернет]. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2020. 88 с. Доступно на: <https://WHO-EURO-2020-1468-41218-56059-ukr.pdf> (STEPS study: prevalence of risk factors for non-communicable diseases in Ukraine in 2019. Copenhagen: WHO European Regional Office; 2020. 88 p. Available from: <https://WHO-EURO-2020-1468-41218-56059-ukr.pdf>).
2. Закон Верховної Ради України «Про систему громадського здоров'я», № 2573-IX від 06.09.2022 р. [Інтернет]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text> (Law of the Verkhovna Rada of Ukraine "On the Public Health System" No. 2573-IX of 6 Sept. 2022 [Online]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>).
3. Нагорна АМ. Стан загального та професійного здоров'я населення в глобальному тягарі хвороб в Україні та світі. Журнал НАМН України [Інтернет]. 2023;29(1-2):86–99. Доступно на: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2023-29-1-2/2023-29-1-2-6.pdf> (Nagorna AM. The state of general and occupational health of the population in the global burden of diseases in Ukraine and the world. Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine [Internet]. 2023;29(1-2):86-99. Available at: <http://journal.amnu.gov.ua/images/pdf/2023-29-1-2/2023-29-1-2-6.pdf>).
4. План дій щодо профілактики та боротьби з неінфекційними захворюваннями у Європейському регіоні ВООЗ 2016–2025 рр. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ; 2017. 46 с. [Інтернет]. Доступно на: <https://who-sandbox.squid.cloud/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/2016/action-plan-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-in-the-who-european-region-2016-2025> (Action plan for the prevention and control of non-communicable diseases in the WHO European Region 2016–2025. Copenhagen: WHO European Regional Bureau; 2017. 46 p. [Internet]. Available at: <https://who-sandbox.squid.cloud/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/publications/2016/action-plan-for-the-prevention-and-control-of-noncommunicable-diseases-in-the-who-european-region-2016-2025>).
5. Профілактика та контроль неінфекційних захворювань в умовах надзвичайних ситуацій (поради для керівників). Українсько-швейцарський проєкт «Діємо для здоров'я» [Інтернет]. Київ; 2022. 16 с. Доступно на: <https://por>

- tal.phc.org.ua/media/who_file_previews/NCDs_in_emergencies_guide_for_managers.pdf (Prevention and control of non-communicable diseases in emergency situations (advice for managers). Ukrainian-Swiss project "Acting for health" [Internet]. Kyiv; 2022. 16 p. Available at: https://portal.phc.org.ua/media/who_file_previews/NCDs_in_emergencies_guide_for_managers.pdf).
6. Розпорядження Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку» № 530-р від 26 липня 2018 р. [Інтернет]. Доступно на: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text> (Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On approval of the National Action Plan for Non-Communicable Diseases to Achieve Global Sustainable Development Goals" No. 530-r of July 26, 2018 [Internet]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-2018-%D1%80#Text>).
 7. Рудень ВВ, Барна ВА, Кудря АВ. Про тенденції у розвитку неінфекційних хвороб серед населення незалежної України та їх вікова характеристика. Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia. 2019;25(2–3):82–90 (Ruden VV, Barna VA, Kudrya AV. On trends in the development of non-infectious diseases among the population of independent Ukraine and their age characteristics. Acta medica Leopoliensia. 2019;25(2-3):82-90). <https://doi.org/10.25040/aml2019.02.082>
 8. Рудень ВВ, Дячишин ВІ, Процюк РГ. Про загальне число хвороб і рейтингові показники їх структури та поширеності серед населення незалежної України. Львівський медичний часопис / Acta Medica Leopoliensia. 2019;25(1):61–67 (Ruden VV, Dyachishyn VI, Protsyuk RG, About the total number of diseases and rating indicators of their structure and prevalence among the population of independent Ukraine. Acta Medica Leopoliensia. 2019;25(1):61-67. <https://doi.org/10.25040/aml2019.01.061>
 9. Рудень ВВ. Статеві-вікова структура смертності населення України від неінфекційних хвороб впродовж 2005–2021 рр. Україна. Здоров'я нації. 2023;1(71):74–80 [Інтернет]. Доступно на: <http://journals.uzhnu.uz.ua/index.php/health/article/view/740/872> (Ruden VV. Gender-age structure of mortality of the population of Ukraine from non-communicable diseases during 2005-2021. Ukraine. The Health of the Nation. 2023;1(71):74-80. [Internet]. Available at: <http://journals.uzhnu.uz.ua/index.php/health/article/view/740/872>). <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2023.1/12>
 10. Сальнікова С. Вибірка у соціологічному дослідженні: підручник. Луцьк: ВежаДрук; 2021. 252 с. (Salnikova S. Sampling in sociological research: a textbook. Lutsk: VezhaDruk; 2021. 252 p.
 11. Concept note: Fostering a public health movement to accelerate action on noncommunicable diseases. Fifth meeting of the WHO Regional Director's Advisory Council on Innovation for Noncommunicable Diseases. 9 Nov 2022. Berlin, Germany. 12 p.
 12. Omran AR. The epidemiologic transition theory revisited thirty years later. World Health Statistics Quarterly. 1998;51:99-119.
 13. Omran AR. The Epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. Milbank Mem Fund Q. 1971;49(4):509-538. <https://doi.org/10.2307/3349375>
 14. Terris M. The Changing Relationships of Epidemiology and Society: The Robert Cruikshank Lecture. J Public Health Policy. 1985;6(1):15-36. <https://doi.org/10.2307/3342015>

Стаття надійшла до редакції журналу 17.11.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автор цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

Обізнаність управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини щодо теоретичних основ неінфекційних хвороб (за вислідами соціологічного дослідження)

В. В. Рудень

Вступ. Від часу появи концепції епідеміологічного переходу (Abd el R. Omran, 1971) домінування неінфекційних хвороб (НІХ) серед населення європейських країн стало реальністю у контексті стану як індивідуального, так і громадського здоров'я, а також тривалості життя, економічного й оборонного ресурсу. Важливо й те, що НІХ є наслідком поведінки самої людини, що окреслює її спосіб життя через наявні чинники ризику.

Мета. З'ясувати показник обізнаності щодо теоретичного рівня знань у керівників органів і закладів охорони здоров'я Львівщини у контексті неінфекційних хвороб та їхніх наслідків із огляду на ріст захворюваності на неінфекційні хвороби в Україні за період незалежності в $n_{ніх} = +1,5$ рази та їхній вплив на зменшення чисельності людності країни ($M_{ніх} = 80,3 \pm 0,9$ % загальної кількості померлих).

Матеріали й методи. Виконано загальне, прикладне, описово-аналітичне, монографічне/разове, середньострокове, суцільне соціологічне дослідження, згідно з опрацьованим інструментом «Анкета вивчення

стану обізнаности лікарів щодо наявности НІХ в Україні», серед слухачів циклів удосконалення катедри громадського здоров'я факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імени Данила Галицького в 2022 р. ($\sum_{\text{курсантів}} n = 327$) із-поміж ($\sum n = 392$) керівників органів і закладів медичної допомоги та охорони здоров'я Львівщини. Методи дослідження базувалися на принципах системности й відповідають Паспорту спеціальности 14.02.03 – соціальна медицина.

Результати. Визначено, що $M = 80,4 \pm 0,3 \%$ ($n = 263$) респондентів розуміють сутність поняття «неінфекційні хвороби»; $M = 40,1 \pm 0,2 \%$ ($n = 131$) опитаних розкрили зміст епідеміологічного переходу від інфекційних до хронічних хвороб, що радикально змінило структуру смертності за причинами; дві третини анкетованих правильно вказали перелік хвороб, віднесених до групи НІХ; $M = 68,2 \pm 0,3 \%$ ($n = 223$) досліджених засвідчили ступінь розуміння причин виникнення НІХ; $M = 76,8 \pm 0,3 \%$ ($n = 251$) респондентів вказали на наявність чинників ризику, які коригуються у стані здоров'я людини; $M = 69,4 \pm 0,3 \%$ ($n = 227$) анкетованих зазначили розпорядження Кабінету Міністрів України «Про затвердження Національного плану заходів щодо неінфекційних захворювань для досягнення глобальних цілей сталого розвитку» № 530-р від 26 липня 2018 р. як регламентний документ у повсякденній діяльності органів і закладів медичної допомоги та охорони здоров'я; $M = 22,3 \pm 0,1 \%$ ($n = 73$) опитаних знайомі з проведеним національним дослідженням STEPS (2019), $M = 14,1 \pm 0,1 \%$ ($n = 46$) анкетованих знайомі з його деякими результатами; $M = 85,9 \pm 0,3 \%$ ($n = 281$) зазначили, що НІХ є провідними причинами смертності серед населення.

Висновки. Результати засвідчують про брак знань із теоретичних основ неінфекційних хвороб серед управлінців медичних закладів і органів охорони здоров'я Львівщини. Це вимагає впровадження до навчального процесу кафедр медичних вишів організаційно-управлінського та клінічного спрямування як у додипломному, так і в післядипломному навчанні тем / факультативів / циклів тематичного вдосконалення щодо змісту неінфекційної патології з метою мінімізації її наслідків.

Ключові слова: концепція, епідеміологічний перехід, соціологічне дослідження, неінфекційні хвороби, керівники, медична допомога, охорона здоров'я, смертність, причини, мінімізація.

Level of Awareness Managers of Medical Institutions and Health Care Bodies of Lviv Region Regarding the Theoretical Foundations of Non-Infectious Diseases (According to the Results of a Sociological Study)

V. Ruden`

Introduction. Since the implementation of "Epidemiological transition concept" (Abdel R. Omran, 1971), the predominance of non-communicative diseases (NCDs) among the population of European Union member states turned to reality that has been a heavy burden for the population, in the context of both individual and public health, as well as on life expectancy, economic and defense resources of countries. It is noteworthy that NCDs are strongly dependant on the behavior of each particular person, outlining its lifestyle due to existing risk factors.

Taking into consideration total growth of NCDs in Ukraine since 1991 (the period of independence) by $n_{\text{NCDs}} = +1.5$ times and their influence on the decreased count of country's population ($N_{\text{NCDs}} = 80.3 \pm 0.9 \%$ of the total number of dead), **the purpose of the study** was to elucidate the level of awareness of Lviv Region health care chief executives in the context of existing predominance of NCDs and its consequences.

Materials and methods. General, applied, analytical-descriptive, monographic/single, medium-term, continuous sociological investigation was conducted using the elaborated "Questionnaire for studying the state of doctor's awareness regarding the presence of non-communicative diseases in Ukraine" among post graduate students of specialization cycles and thematic improvement in the specialty "Organization and management in health care" of the Department of Public Health of the Faculty of Post Graduate Education of Danylo Halatskyi Lviv National Medical University in 2022 (\sum participants $n = 327/P = 100 \%$) of total count of Lviv region health care chief executive officers ($\sum n = 392$). The survey, compilation and processing of the available sociological material was carried out by the author with the research methods based on the principles of systematicity and corresponding to the Passport of the specialty 14.02.03 Social medicine.

Results. It was established that $M = 80.4 \pm 0.3 \%$ ($n = 263$) of respondents understand the essence of the concept of "Non-communicative diseases"; $M = 40.1 \pm 0.2 \%$ ($n = 131$) of the respondents disclosed the content of the epidemiological transition from infectious to chronic diseases, which radically changed the structure of mortality by causes. The obtained results indicate that $M = 98.2 \pm 0.3 \%$ ($n = 321$) of the respondents associated NCDs group with diseases of the circulatory system [I00-I99], while neoplasms [C00-D48] and mental and behavioral disorders

[F01-F99] were attributed respectively to $M = 85.0 \pm 0.3 \%$ ($n = 278$) of respondents and $M = 75.2 \pm 0.3 \%$ ($n = 246$) of respondents; diabetes [E10-E14] was associated with $M = 85.0 \pm 0.3 \%$ ($n = 278$) of respondents, while chronic diseases of the lower respiratory tract [J40-J47] were counted by $M = 63.6 \pm 0.2 \%$ ($n = 208$) of the total number of participants ($n = 327$).

Conclusion. The results testify low level of knowledge on the theoretical background of NCDs among the chief executives of health care institutions and bodies of Lviv region. This requires the implementation into learning curriculums of the existing departments of health care management and of clinical directions, in both pre- and post-graduate levels electives/cycles concerning the epidemiological transition concept on the predominance of non-communicative diseases (NCDs) and on its impact on current health care management to minimize negative consequences.

Keywords: sociological investigation, epidemiological transition, non-communicative diseases predominance, health care chief executives.

Відомости про автора

Рудень Василь Володимирович; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра громадського здоров'я (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, професор кафедри (79000, м. Львів, вул. Зелена, 12); +38(067)795-92-36; +38(032)275-92-43; +38(032)275-95-36; e-mail: vruden@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6971-4891>



Н. О. Марута¹, Ю. А. Кушнір²

¹ Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

² Коштовне некоштовне підприємство «Клінічна лікарня «Психіатрія»», м. Київ

Характеристики афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії

Вступ. Поширеність шизофренії у світі досягає 1,4 %, а кількість пацієнтів із негативними розладами в цій групі – 90,0 % [8]. Негативні симптоми вважаються основною категорією для шизофренії. Їх описують як зміну звичної поведінки хворого, яка часто спричинена зниженням або відсутністю мотивації, інтересу, порушенням емоційного компонента [2, 4, 8]. Відповідно до результатів сучасних досліджень, п'ять станів прийнято вважати ключовими виявами негативних симптомів шизофренії: сплющений афект, алогія, ангедонія, асоціальність і абулія [4]. Ці стани групуються залежно від типу порушень: симптоми, пов'язані з послабленням експресії (притуплений афект, алогія), симптоми, спровоковані порушенням мотивації та неможливістю отримувати задоволення (ангедонія, асоціальність, абулія). Негативні симптоми призводять до соціальної дезадаптації, передумовами для формування якої стають порушення мотиваційної, пізнавальної, емоційної сфер [1, 5, 6].

Провідним виявом негативної симптоматики вважається сплющений афект, який характеризується слабкістю емоційних реакцій, емоційним притупленням зі зниженням яскравості почуттів, співпереживання, байдужістю до оточення, нерозумінням тонкощів спілкування, формальністю, поверховістю міжособистісних відносин, слабкою виразністю жестикуляції та міміки, модуляції голосу, пози, емоцій [3, 7]. Усі ці порушення мають негативні соціальні наслідки [1, 9]. Сьогодні немає єдиного погляду на складники афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії: порушення емоційної сфери у хворих на шизофренію представлені широко і включають вияви депресії, тривоги, ворожості, соціальної ангедонії [3, 6, 9]. Також досі повільно розробляються ефективні методи лікування, і тому негативні симптоми становлять труднощі у лікуванні людей, що страждають на шизофренію [8, 10]. Отже, особливості афективної сфери у пацієнтів із негатив-

ними симптомами під час шизофренії потребують ретельного вивчення.

Мета дослідження. Визначити клініко-психопатологічні характеристики афективної сфери у хворих із негативними симптомами під час шизофренії.

Матеріали й методи дослідження. Динаміку клініко-психопатологічної структури та вираженості афективної сфери у хворих на шизофренію досліджували за допомогою комплексного підходу, що полягав у використанні клініко-психопатологічного, психометричного (шкала SANS - Scale for the Assessment of Negative Symptoms) і статистичного методів дослідження. Статистичне опрацювання даних застосовували для визначення середніх значень кількісних параметрів, їхніх стандартних похибок (у форматі $M \pm m$), достовірності відмінностей (точний метод Р. Фішера і кутове перетворення Р. Фішера). Для кожної градації діагностичного критерію визначали її внесок у постановку діагнозу: розраховували міру інформативності С. Кульбака (MI) й обчислювали діагностичні (прогностичні) коефіцієнти (ДК). Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою Excel-2010 і STATISTICA 6.1. У дослідженні взяли участь 252 пацієнти з негативною симптоматикою під час шизофренії: 83 – з першим психотичним епізодом (I група), 88 – із шизофренією в стані загострення (II група), 81 – із шизофренією у стані ремісії (III група). Пацієнтам надано повну інформацію про дослідження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідними законами України та міжнародними актами, і запропоновано підписати інформовану згоду на участь у дослідженні, яку затвердила етична комісія.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Негативні порушення верифікували за допомогою шкали SANS (рис. 1). Афективне сплющення переважало у 34,67 % осіб I групи, у 49,18 % осіб II

групи та у 68,21 % осіб III групи. Основним виявом було збіднення експресивності реакцій та емоційної чутливості. Спостерігали також послаблення емоційних реакцій, байдужість, душевну холодність,

монотонність. На цьому тлі багато хворих втратили будь-які почуття щодо родичів і близьких, виявляли повну байдужість до свого стану.

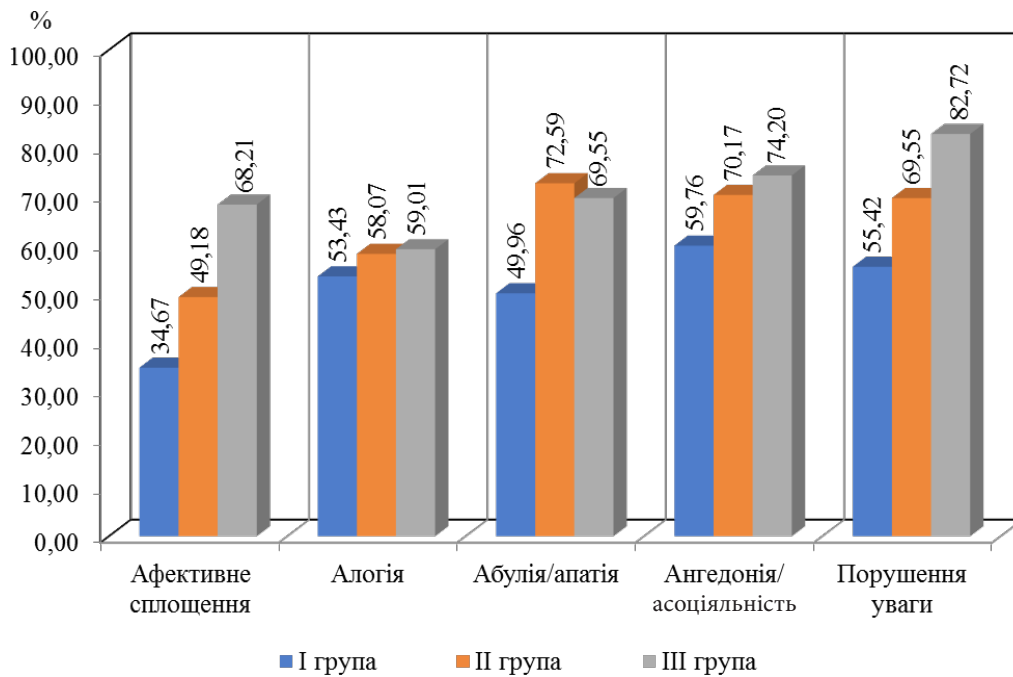


Рис. 1. Поділ пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії за показниками негативної симптоматики (за результатами SANS).

Алогія переважала у 53,43 % пацієнтів I групи, у 58,07 % II групи та у 59,01 % III групи й виявлялася втратою здатності формулювати умовиводи та відповідно судження на логічній основі. Цей симптом характерний збідненням і сповільненням темпу мислення, втратою його змісту. У спілкуванні хворих це виявлялось короткими, лаконічними, незначущими відповідями, затриманням відповіді.

Абулію – апатію, як провідну симптоматику, фіксували у 49,96 % пацієнтів I групи, у 72,59 % II групи та у 69,55 % III групи. Ключовими порушеннями були стійка втрата енергії, імпульсів (у тому числі до трудової діяльності), потягу й інтересу на тлі емоційної байдужості.

Ангедонію – асоціальність – виявлено у більшості хворих на шизофренію: у 59,76 % пацієнтів I групи,

у 70,17 % II групи, у 74,20 % III групи. Найхарактернішими були стійка втрата зацікавленості до соціальної взаємодії та задоволення від неї. Це торкалось стосунків із найближчим оточенням, експресії емоційної та сексуальної близькості. Хворі не намагалися налагоджувати соціальні зв'язки, утримувати контакти.

Порушення уваги, що їх фіксували на передньому плані у 55,42 % I групи, у 69,55 % II групи та у 82,72 % III групи, маніфестували труднощами у підтриманні уваги, відволіканням, неухважністю. Це завало діяльності, яка потребує концентрації, у тому числі читання, користуванню персональним комп'ютером і навіть перегляду телепередач і фільмів.

Детальніший аналіз показників афективної сфери наведено в таблиці.

Динаміка афективного сплюснення у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії (за результатами Scale for the Assessment of Negative Symptoms)

Показники	Вираженість (ступінь)	I група (n = 83)		II група (n = 88)		III група (n = 81)	
		абс	% ± M	абс	% ± M	абс.	% ± M
1	2	3	4	5	6	7	8
Збіднення міміки	немає	27	32,53 ± 3,26	9	10,23 ± 1,11	0	
	мінімальний	36	43,37 ± 3,98	31	35,23 ± 3,26	4	4,94 ± 0,60
	слабкий	11	13,25 ± 1,51	34	38,64 ± 3,48	18	22,22 ± 2,45
	помірний	5	6,02 ± 0,71	8	9,09 ± 1,00	47	58,02 ± 4,70
	виражений	3	3,61 ± 0,43	3	3,41 ± 0,39	11	13,58 ± 1,58
	тяжкий	1	1,20 ± 0,15	3	3,41 ± 0,39	1	1,23 ± 0,15

1	2	3	4	5	6	7	8
Послаблення спонтанної рухливості	немає	35	42,17 ± 3,91	15	17,05 ± 1,78	0	
	мінімальний	33	39,76 ± 3,76	46	52,27 ± 4,15	3	3,70 ± 0,45
	слабкий	12	14,46 ± 1,63	18	20,45 ± 2,10	11	13,58 ± 1,58
	помірний	3	3,61 ± 0,43	6	6,82 ± 0,76	30	37,04 ± 3,67
	виражений	0		2	2,27 ± 0,26	35	43,21 ± 4,07
	тяжкий	0		1	1,14 ± 0,13	2	2,47 ± 0,30
Збіднення виразності моторики	немає	21	25,30 ± 2,67	18	20,45 ± 2,10	0	
	мінімальний	28	33,73 ± 3,35	29	32,95 ± 3,10	4	4,94 ± 0,60
	слабкий	22	26,51 ± 2,77	27	30,68 ± 2,94	10	12,35 ± 1,44
	помірний	10	12,05 ± 1,38	7	7,95 ± 0,88	31	38,27 ± 3,76
	виражений	2	2,41 ± 0,29	4	4,55 ± 0,51	29	35,80 ± 3,59
	тяжкий	0		3	3,41 ± 0,39	7	8,64 ± 1,03
Уникнення контакту поглядом	немає	3	3,61 ± 0,43	0		0	
	мінімальний	10	12,05 ± 1,38	2	2,27 ± 0,26	0	
	слабкий	30	36,14 ± 3,52	3	3,41 ± 0,39	3	3,70 ± 0,45
	помірний	28	33,73 ± 3,35	16	18,18 ± 1,89	26	32,10 ± 3,31
	виражений	11	13,25 ± 1,51	48	54,55 ± 4,23	30	37,04 ± 3,67
	тяжкий	1	1,20 ± 0,15	19	21,59 ± 2,20	22	27,16 ± 2,90
Ущільнення афекту	немає	23	27,71 ± 2,87	7	7,95 ± 0,88	0	
	мінімальний	56	67,47 ± 4,69	22	25,00 ± 2,49	2	2,47 ± 0,30
	слабкий	4	4,82 ± 0,57	26	29,55 ± 2,85	5	6,17 ± 0,75
	помірний	0		24	27,27 ± 2,67	32	39,51 ± 3,84
	виражений	0		5	5,68 ± 0,63	29	35,80 ± 3,59
	тяжкий	0		4	4,55 ± 0,51	13	16,05 ± 1,84
Неадекватність афекту	немає	5	6,02 ± 0,71	1	1,14 ± 0,13	0	
	мінімальний	13	15,66 ± 1,75	5	5,68 ± 0,63	1	1,23 ± 0,15
	слабкий	45	54,22 ± 4,47	13	14,77 ± 1,57	15	18,52 ± 2,09
	помірний	12	14,46 ± 1,63	53	60,23 ± 4,37	47	58,02 ± 4,70
	виражений	6	7,23 ± 0,85	12	13,64 ± 1,46	12	14,81 ± 1,71
	тяжкий	2	2,41 ± 0,29	4	4,55 ± 0,51	6	7,41 ± 0,89
Монотонність	немає	2	2,41 ± 0,29	0		0	
	мінімальний	6	7,23 ± 0,85	0		0	
	слабкий	14	16,87 ± 1,88	12	13,64 ± 1,46	4	4,94 ± 0,60
	помірний	27	32,53 ± 3,26	36	40,91 ± 3,61	17	20,99 ± 2,33
	виражений	31	37,35 ± 3,61	33	37,50 ± 3,41	37	45,68 ± 4,21
	тяжкий	3	3,61 ± 0,43	7	7,95 ± 0,88	23	28,40 ± 3,00
Суб'єктивне відчуття втрати емоцій	немає	3	3,61 ± 0,43	3	3,41 ± 0,39	3	3,70 ± 0,45
	мінімальний	13	15,66 ± 1,75	8	9,09 ± 1,00	6	7,41 ± 0,89
	слабкий	42	50,60 ± 4,34	18	20,45 ± 2,10	9	11,11 ± 1,31
	помірний	11	13,25 ± 1,51	39	44,32 ± 3,80	15	18,52 ± 2,09
	виражений	9	10,84 ± 1,25	14	15,91 ± 1,68	37	45,68 ± 4,21
	тяжкий	5	6,02 ± 0,71	6	6,82 ± 0,76	11	13,58 ± 1,58

За результатами оцінювання компонентів афективного сплюснення серед пацієнтів I групи збіднення міміки переважно виражене мінімально (43,37 ± 3,98) %, у 32,53 % не виявлено збіднення міміки. У більшості пацієнтів II групи визначали збіднення міміки мінімального (35,23 ± 3,26) % та легкого (38,64 ± 3,48) % ступенів. У III групі переважали пацієнти з помірним ступенем збіднення (58,02 ± 4,70) %. Математичне порівняння цього показника уможливило виявити,

що відсутність збіднення міміки характерніша для пацієнтів I групи порівняно з II і III групами (32,53 %, $p = 0,0001$, ДК = 5,03, МІ = 0,56 і $p = 0,0001$ відповідно). У II групі було більше осіб із легким ступенем збіднення міміки (38,64 %, $p = 0,0001$, ДК = 4,65, МІ = 0,59 і $p = 0,009$, ДК = 2,40, МІ = 0,20 відповідно). У III групі переважали особи з помірним (58,02 %, $p = 0,0001$, ДК = 9,84, МІ = 2,56 і $p = 0,0001$, ДК = 8,05, МІ = 1,97) і вираженим (13,58 %, $p = 0,017$,

ДК = 5,75, МІ = 0,29 і $p = 0,013$, ДК = 6,00, МІ = 0,31) ступенями збіднення міміки, тоді як у I і II групах було більше осіб із мінімальним ступенем (43,37 %, $p = 0,0001$, ДК = 9,44, МІ = 1,81 і 35,23 %, $p = 0,0001$, ДК = 8,53, МІ = 1,29 відповідно).

У 42,17 % пацієнтів I групи не фіксували послаблення спонтанної рухливості, у 39,76 % осіб воно було мінімальним. У більшості пацієнтів II групи визначали переважно мінімальне послаблення спонтанної рухливості ((52,27 ± 4,15) %, у III групі – помірне й виражене ((37,04 ± 3,67) % та (43,21 ± 4,01) % відповідно).

Доведено, що пацієнтів із помірним (37,04 %, $p = 0,0001$, ДК = 10,11, МІ = 1,69 і $p = 0,0001$, ДК = 7,35, МІ = 1,11 відповідно) та вираженим (43,21 %, $p = 0,0001$ і $p = 0,0001$, ДК = 12,79, МІ = 2,62) ступенями послаблення спонтанної рухливості було більше у III групі. Не послаблювалася рухливість у пацієнтів I групи (42,17 %, $p = 0,0001$, ДК = 3,93, МІ = 0,49 і $p = 0,0001$). Мінімальне послаблення спонтанної рухливості частіше виявляли у пацієнтів II групи (52,27 %, $p = 0,032$, ДК = 1,19, МІ = 0,07 і $p = 0,0001$, ДК = 11,50, МІ = 2,79 відповідно).

Збіднення виразності моторики в I і II групах не фіксували у 25,30 % пацієнтів I групи та у 20,45 % пацієнтів II групи, але у значної частини пацієнтів воно набувало мінімального ((33,73 ± 3,35) % і (32,95 ± 3,10) % відповідно) й легкого ((26,51 ± 0,82) % і (30,68 ± 2,94) % відповідно) ступенів вираженості. У III групі переважали особи з помірним і вираженим ступенями збіднення виразності моторики ((38,27 ± 3,76) % і (35,80 ± 3,35) % відповідно).

Порівняння груп уможливило визначити, що пацієнтів, у яких не спостерігали порушень виразності моторики (25,30 %, $p = 0,0001$ і 20,45 %, $p = 0,0001$ відповідно), із мінімальним (33,73 %, $p = 0,0001$, ДК = 8,35, МІ = 1,20 і 32,95 %, $p = 0,0001$, ДК = 8,24, МІ = 1,15) і середнім (26,51 %, $p = 0,012$, ДК = 3,32, МІ = 0,23 і 30,68 %, $p = 0,002$, ДК = 3,95, МІ = 0,36) ступенями збіднення виразності моторики було більше в I і II групах, а з помірним (38,27 %, $p = 0,0001$, ДК = 5,02, МІ = 0,66 і $p = 0,0001$, ДК = 6,82, МІ = 1,03) і вираженим ступенями (35,80 %, $p = 0,0001$, ДК = 11,72, МІ = 1,96 і $p = 0,0001$, ДК = 8,96, МІ = 1,40 відповідно) – у III групі.

Легкий і помірний ступені уникнення контакту поглядом зафіксовано у більшості пацієнтів I групи ((36,14 ± 3,52) % і (33,73 ± 3,52) % відповідно), виражений – у більшості пацієнтів II групи (54,55 ± 4,23) % та помірний і виражений – у пацієнтів III групи ((32,10 ± 3,31) % і (37,04 ± 3,67) %). При цьому зазначимо, що пацієнтів із мінімальними (12,05 %, $p = 0,001$ і $p = 0,011$, ДК = 7,24, МІ = 0,35) та легкими (36,14 %, $p = 0,0001$, ДК = 9,89, МІ = 1,60 і $p = 0,0001$, ДК = 10,25, МІ = 1,68) порушеннями було більше в I групі, тоді як у II і III групах переважали пацієнти з тяжким ступенем уникнення контакту поглядом (21,59 %, $p = 0,0001$, ДК = 13,53, МІ = 1,76 і 27,16 %, $p = 0,0001$, ДК = 12,53, МІ = 1,28). Помірний ступінь

порушень був більше виражений у пацієнтів III групи (32,10 %, $p = 0,010$, ДК = 2,68, МІ = 0,21 й $p = 0,016$, ДК = 2,47, МІ = 0,17), а виражений – у пацієнтів II групи (54,55 %, $p = 0,0001$, ДК = 4,46, МІ = 0,53 й $p = 0,0001$, ДК = 6,14, МІ = 1,27 відповідно).

Послаблення емоційної реакції у 67,47 % пацієнтів I групи набувало переважно мінімального ступеня, у II групі ущільнення афекту коливалось від мінімального (25,00 ± 49) %, слабого (29,55 ± 2,85) % до помірного (27,27 ± 2,67) % ступеня. У пацієнтів III групи визначали ущільнення афекту переважно помірного та вираженого ступенів ((39,51 ± 3,84) % й (35,80 ± 3,59) % відповідно). Доведено, що відсутність порушень (27,71 %, $p = 0,0001$, ДК = 5,42, МІ = 0,54, $p = 0,0001$) й мінімальні порушення емоційної реакції (67,47 %, $p = 0,0001$, ДК = 4,31, МІ = 0,92 й $p = 0,0001$, ДК = 14,37, МІ = 4,67) частіше були у пацієнтів I групи. Легкий ступінь послаблення емоційної реакції переважав у пацієнтів II групи (29,55 %, $p = 0,0001$, ДК = 7,88, МІ = 0,97 і $p = 0,0001$, ДК = 6,80, МІ = 0,79). Помірний (39,51 %, $p = 0,0001$ та $p = 0,032$, ДК = 1,61, МІ = 0,10), виражений (35,80 %, $p = 0,0001$ та $p = 0,0001$, ДК = 7,99, МІ = 1,20) і тяжкий (16,05 %, $p = 0,0001$ та $p = 0,010$, ДК = 5,48, МІ = 0,32 відповідно) ступені послаблення емоційної реакції частіше траплялися у пацієнтів III групи.

У більшості пацієнтів I групи фіксували неадекватність афекту легкого ступеня вираженості (54,22 ± 4,47) %, тоді як у пацієнтів II і III груп – переважно помірний ступінь неадекватності емоцій ((60,23 ± 4,37) % та (58,02 ± 4,70) % відповідно). Статистичний аналіз показав, що мінімальний (15,66 %, $p = 0,021$, ДК = 4,40, МІ = 0,22 й $p = 0,001$, ДК = 11,03, МІ = 0,80 відповідно) та легкий (54,22 %, $p = 0,0001$, ДК = 5,65, МІ = 1,11 і $p = 0,0001$, ДК = 4,63, МІ = 0,83) ступені неадекватності афекту були більш характерні для пацієнтів I групи, а у II і III групах було більше осіб із помірним ступенем неадекватності афекту (60,23 %, $p = 0,0001$, ДК = 6,20, МІ = 1,42 й 58,02 %, $p = 0,0001$, ДК = 6,04, МІ = 1,31 відповідно).

У пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії виявили недостатність мовних інтонацій (монотонність голосу) помірного та вираженого ступенів: 32,53 і 37,35 % – у I групі, 40,91 і 37,50 % – у II групі, 20,99 і 45,68 % – у III групі. Тяжкий ступінь фіксували у 28,40 % пацієнтів III групи.

Порівняння груп підтвердило, що у I і II групах переважали хворі на шизофренію з легким (16,87 %, $p = 0,010$, ДК = 5,33, МІ = 0,32 і 13,64 %, $p = 0,034$, ДК = 4,41, МІ = 0,19 відповідно) та помірним (32,53 %, $p = 0,035$, ДК = 1,90, МІ = 0,11 і 40,91 %, $p = 0,003$, ДК = 2,90, МІ = 0,29) ступенями порушення плавності мови, у III групі – з тяжкими порушеннями (28,40 %, $p = 0,0001$, ДК = 8,95, МІ = 1,11 і $p = 0,0001$, ДК = 5,53, МІ = 0,56 відповідно).

Загальне відчуття втрати емоцій у пацієнтів I групи переважно набувало легкого ступеня (50,60 ± 4,34) %, у пацієнтів II групи – помірного (44,32 ± 3,80) %, у пацієнтів III групи – вираженого (45,68 ± 4,21) %, що

відповідно підтвердилось статистичним порівнянням груп: 50,60 %, $p = 0,0001$, ДК = 3,93, МІ = 0,59 і $p = 0,0001$, ДК = 6,58, МІ = 1,30 відповідно; 44,32 %, $p = 0,0001$, ДК = 5,24, МІ = 0,81 і $p = 0,0001$, ДК = 3,79, МІ = 0,49; 45,68 %, $p = 0,0001$, ДК = 6,25, МІ = 1,09 і $p = 0,0001$, ДК = 4,58, МІ = 0,68.

На рис. 2 зображено усереднені бали компонентів афективної сплоченості за тестом SANS, які уможливають засвідчити, що найураженішими компонентами у пацієнтів I групи було погіршення виразності

мови (3,06 бала), уникнення контакту поглядом (2,45 бала), суб'єктивне відчуття втрати емоцій (2,30 бала) та неадекватності афекту (2,08 бала). У пацієнтів II групи до перелічених симптомів додавалось ущільнення афекту (2,11 бала, $p = 0,01$), у III групі зростали показники ущільнення афекту (3,57 бала, $p = 0,021$) й долучались симптоми збіднення виразності моторики (3,31 бала, $p = 0,025$), послаблення спонтанної рухливості (3,27 бала, $p = 0,018$) і збіднення міміки (2,84 бала, $p = 0,038$).

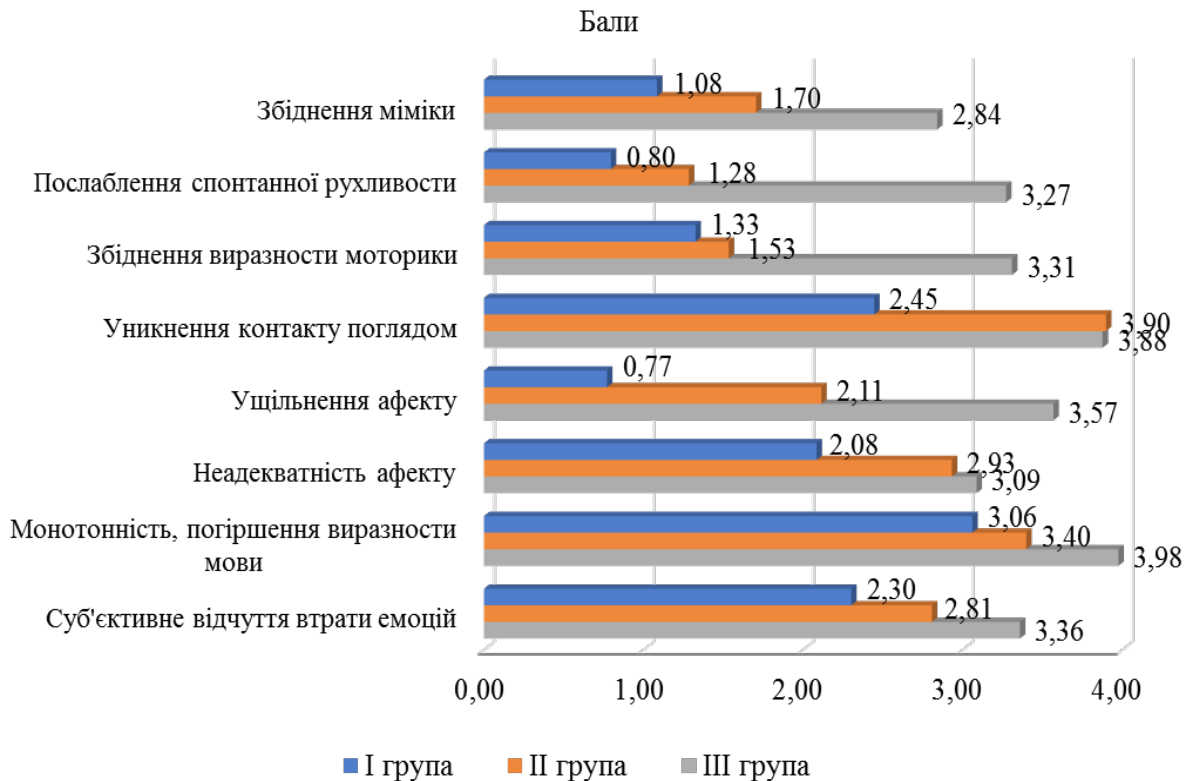


Рис. 2. Динаміка компонентів афективного сплочення у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії (за результатами SANS).

Висновки. Визначено особливості динаміки характеристик афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії:

а) пацієнтам із першим психотичним епізодом (I група) притаманні переважно мінімальні порушення емоційної реакції (67,47 %, $p = 0,0001$) та мінімальні вияви збіднення міміки (43,37 %, $p = 0,0001$); відсутність послаблення рухливості (42,17 %, $p = 0,0001$); мінімальний і середній ступені порушення виразності моторики (33,73 %, $p = 0,0001$ і 26,51 %, $p = 0,012$); легкий ступінь неадекватності афекту (54,22 %, $p = 0,0001$), суб'єктивне відчуття втрати емоцій (50,60 %, $p = 0,0001$) та порушення контакту поглядом (36,14 %, $p = 0,0001$); переважно помірний ступінь недостатності мовних інтонацій (32,53 %, $p = 0,035$);

б) пацієнти з негативними симптомами під час шизофренії у стані загострення (II група) вирізнялися

переважно легким і мінімальним ступенями збіднення міміки (38,64 %, $p \leq 0,009$ і 35,23 %, $p = 0,0001$); мінімальним послабленням спонтанної рухливості (52,27 %, $p \leq 0,032$); переважно мінімальним і середнім ступенями порушення виразності моторики (32,95 %, $p = 0,0001$ та 30,68 %, $p = 0,002$); вираженим і тяжким ступенями уникнення контакту поглядом (54,55 %, $p = 0,0001$ та 21,59 %, $p = 0,0001$); легким ступенем зниження емоційної реакції (29,55 %, $p = 0,0001$); помірним ступенем неадекватності афекту (60,23 %, $p = 0,0001$), недостатністю мовних інтонацій (40,91 %, $p = 0,003$) та суб'єктивним відчуттям втрати емоцій (44,32 %, $p = 0,0001$);

в) пацієнтам із негативними симптомами під час шизофренії у стані ремісії (III група) притаманні переважно помірний і виражений ступені збіднення міміки (58,02 %, $p = 0,0001$ і 13,58 %, $p \leq 0,017$), спонтанної рухливості (37,04 %, $p = 0,0001$ та

43,21 %, $p = 0,0001$), виразності моторики (38,27 %, $p = 0,0001$ та 35,80 %, $p = 0,0001$), уникнення контакту поглядом (32,10 %, $p \leq 0,016$ і 27,16 %, $p = 0,0001$), послаблення емоційної реакції (39,51 %, $p \leq 0,032$ та 35,80 %, $p = 0,0001$); помірна неадекватність афекту (58,02 %, $p = 0,0001$); недостатність мовних інтонацій вираженого (45,68 %) й тяжкого (28,40 %, $p = 0,0001$)

ступенів; виражене суб'єктивне відчуття втрати емоцій (45,68 %, $p = 0,0001$).

Отримані показники можуть бути використані для з'ясування діагностичних критеріїв у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії залежно від динаміки захворювання.

Список літератури

1. Almulla AF, Al-Hakeim HK, Maes M. Schizophrenia phenomenology revisited: positive and negative symptoms are strongly related reflective manifestations of an underlying single trait indicating overall severity of schizophrenia. *CNS Spectrums*. 2021;26(4):368-377. <https://doi.org/10.1017/S1092852920001182>
2. Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30:201-208. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
3. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real-world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:693-709. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017>
4. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M et al. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021;64(1):e23. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.11>
5. Liemburg E. Two Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):718-725. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.024>
6. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017;16(1):14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
7. Mucci A, Merlotti E, Üçok A, Aleman A, Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophr Res*. 2017;186:19-28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
8. National Institutes of Mental Health (NIMH). Schizophrenia. 2017. [updated 2017 June 15 cited 2017 Nov 15]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/schizophrenia-booklet/index.shtml>
9. Okruszek Ł, Wichniak A, Jarkiewicz M, Schudy A, Gola M, Jednoróg K et al. Social and nonsocial affective processing in schizophrenia - An ERP study. *Int J Psychophysiol*. 2016;107:54-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.06.007>
10. Sabe M, Kirschner M, Kaiser S. Prodopaminergic drugs for treating the negative Symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(6):658-664. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001124>

Стаття надійшла до редакції журналу 01.12.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Характеристики афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії

Н. О. Марута, Ю. А. Кушнір

Вступ. Досі немає єдиного погляду на вияви порушень афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії, повільно розробляються інноваційні методи лікування, а негативні симптоми досі є невирішеною проблемою у лікуванні хворих на шизофренію. Тому дослідження особливостей афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії є актуальним.

Мета. Визначити особливості динаміки клініко-психопатологічної структури та вираженості афективної сплосченості у хворих із негативними симптомами під час шизофренії для вдосконалення діагностики та корекції афективної сфери у таких хворих.

Матеріали й методи. Для дослідження динаміки характеристик афективної сфери у пацієнтів із негативними симптомами під час шизофренії використовували клініко-психопатологічні, психометричні (шкала SANS) і статистичні методи. У дослідженні взяли участь 252 пацієнти з негативною симптоматикою під час шизофренії: 83 – з першим психотичним епізодом, 88 – із шизофренією у стані загострення, 81 – із шизофренією у стані ремісії.

Результати. З'ясовано, що найураженішими компонентами у пацієнтів із першим психотичним епізодом було погіршення виразності мови, уникнення контакту поглядом, суб'єктивне відчуття втрати емоцій і неадекватність афекту. У хворих на шизофренію у стані загострення до перелічених симптомів додавалось

ущільнення афекту, а у пацієнтів із шизофренією у стані ремісії зростали показники ущільнення афекту, з'являлись симптоми збіднення виразності моторики, міміки, послаблення спонтанної рухливості.

Висновки. Особливості динаміки характеристик афективної сфери (пацієнти з першим психотичним епізодом – здебільшого мінімальні порушення, пацієнти з негативними симптомами під час шизофренії в стані загострення – від мінімальних до тяжких порушень, пацієнти з негативними симптомами під час шизофренії у стані ремісії – від помірних до тяжких порушень) можуть бути використані для визначення діагностичних критеріїв у пацієнтів з негативними симптомами під час шизофренії залежно від динаміки захворювання.

Ключові слова: хворі на шизофренію, негативні симптоми, клінічні характеристики, афективна сфера, перший психотичний епізод, шизофренія у стані загострення, шизофренія у стані ремісії.

Characteristics of the Affective Sphere in Patients with Negative Symptoms in Schizophrenia

N. Maruta, Y. Kushnir

Introduction. The prevalence of schizophrenia in the world reaches 1.4 %, and the number of patients with negative disorders in this group is 90.0 %. Negative symptoms (NS) can be considered the main category symptoms of schizophrenia. They are described as a change in the patient's usual behavior, which is usually caused by a decrease or lack of motivation, interest, and a violation of the emotional component. Currently five signs are considered key manifestations of schizophrenia NS: flattened affect, alogia, anhedonia, asociality and abulia. The leading manifestation of NS is a flattened affect, characteristic with the weakness of emotional reactions, emotional blunting with a decrease in the brightness of feelings, empathy, indifference to others, misunderstanding of the subtleties of human communication, formality, superficiality of interpersonal relations, low expressiveness of gestures and facial expressions, modulation of voice, posture and emotions. All these manifestations have negative social consequences. At the moment, understanding disorders of the affective sphere manifestations in patients with NS in schizophrenia is far from complete; subsequently the development of innovative treatment of this particular condition has been far too slow, being considered an unsolved problem in modern psychiatry. Therefore, the investigation of the features of the affective sphere in patients with NS in schizophrenia is relevant and requires further careful studies.

The aim of the study. To determine the peculiarities of the dynamics of the clinical-psychopathological structure and the severity of affective flattening in patients with NS in schizophrenia in order to improve the diagnosis and correction of the affective sphere in schizophrenia.

Materials and methods. Clinical-psychopathological, psychometric (SANS scale) and statistical research methods were used to study the dynamics of the characteristics of the affective sphere in patients with negative symptoms in schizophrenia. In total 252 patients with NS of schizophrenia took part in the investigation, including: 83 patients with a first psychotic episode; 88 patients with schizophrenia in a state of exacerbation; and 81 patients with schizophrenia in a state of remission.

Results. Verification of negative violations was carried out using the SANS scale. Affective flattening or blunting prevailed in 34.67 % of patients with a first psychotic episode, in 49.18 % of patients with schizophrenia in a state of exacerbation, and in 68.21 % of patients with schizophrenia in a state of remission. The main manifestation included impoverished expressiveness of reactions and emotional sensitivity. Weakening of emotional reactions, mental coldness, indifference, monotony were also observed. On this background, many patients lost all feelings for relatives and loved ones, and showed complete indifference to themselves and their condition. It was found that the most affected components in patients with a first psychotic episode were reduced expressiveness of speech, avoidance of eye contact, subjective feeling of loss of emotions, and inadequacy of affect. In patients with schizophrenia in a state of exacerbation, intensification of affect was added to the listed symptoms, and in patients with schizophrenia in a state of remission, indicators of intensification of affect increased and symptoms of impoverished motor expressiveness, decreased spontaneous mobility, and impoverished facial expressions were added.

Conclusions. The peculiarities of the dynamics of the characteristics of the affective sphere in patients with negative symptoms in schizophrenia were established: a) patients with the first psychotic episode (group I) were characterized mainly by minimal disturbances of emotional reactions and minimal manifestations of impoverished facial expressions; lack of reduced mobility; minimum and average levels of motor expression disorders; a slight level of inadequacy of affect, a subjective feeling of loss of emotions and eye contact disorders; mainly a moderate level of speech intonation deficiency; b) patients with negative symptoms of schizophrenia in an acute state (group II) were characterized mainly by mild and minimal levels of facial expression impoverishment; minimal decrease

in spontaneous mobility; mainly minimal and average levels of expressive motor disorders; pronounced and severe levels of eye contact avoidance; a slight decrease in emotional reactions; moderate level of inadequacy of affect, lack of language intonations and subjective feeling of loss of emotions; c) patients with negative symptoms of schizophrenia in a remission (III group) were characterized mainly by moderate and pronounced levels of impoverishment of facial expressions, spontaneous mobility, motor expressiveness, avoidance of eye contact, reduction of emotional reactions; moderate inadequacy of affect; lack of language intonations of pronounced and severe levels; expressed subjective feeling of loss of emotions.

The obtained data can be used to establish diagnostic criteria among patients with negative symptoms in schizophrenia, depending on the dynamics of the disease.

Keywords: schizophrenia, negative symptoms, clinical characteristics, affective sphere.

Відомости про авторів

1. Марута Наталія Олександрівна; державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (61068, Харків, вул. Академіка Павлова, 46), докторка медичних наук, професорка, заступниця директора з наукової роботи, віце-президентка громадської організації «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України»; <https://orcid.org/0000-0002-6619-9150>
2. Кушнір Юрій Анатолійович; комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня “Психіатрія”» (04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 103, корпус 12); кандидат медичних наук, завідувач відділу; +38(063)560-15-32; yurikushnir@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0002-7342-9636>

УДК 616.12–008.331.1–06:616.233–002.2]–085:546.46–3

**Т. О. Назарук**

Одеський національний медичний університет

Ефективність застосування сполук магнію у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень

Вступ. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі велика і продовжує зростати [14]. За даними ВООЗ, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ) посідає третє місце серед причин смерті у світі. У 2019 р. від ХОХЛ померло 3,23 млн людей [9]. Поєднання АГ з ХОХЛ асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень [4, 5, 8, 9, 14].

Гіпомагніємія – один із суттєвих чинників ризику загострень ХОХЛ [11, 13]. Магній впливає на такі фізіологічні функції, як проведення імпульсів, артеріальний тиск (АТ), серцевий ритм і скорочення м'язів [15]. Магній є природним антагоністом кальцію, блокує глутаматного NMDA-рецептора, що пояснює його судинорозширювальну дію, антиоксидантний, протизапальний, вегеторегулювальний ефект [2, 15].

Деякі публікації свідчать про ефективність застосування сполук магнію в лікуванні хворих на ХОХЛ. Зокрема, констатовано, що внутрішньовенне введення магнію у стабільних пацієнтів із ХОХЛ сприяло поліпшенню функції легень і сили дихальних м'язів [6]. Підтверджено можливу меншу кількість шпиталізацій до відділу інтенсивної терапії та менший ступінь задишки від небулайзерної інгаляції магнію сульфату порівняно з плацебо, проте отримання точнішої оцінки цих результатів вимагає подальших досліджень [16].

У нещодавно опублікованій праці доведено, що гіпомагніємію зареєстровано у 57,0 % пацієнтів із загостренням ХОХЛ. Тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів із гіпомагніємією (80,7 %) була достовірно більшою, ніж пацієнтів із нормомагніємією (55,8 %) [13].

Застосування сполук магнію у хворих на АГ пов'язане з його багатofакторним позитивним впливом на гладеньком'язові клітини, ендотеліальну дисфункцію,

ренін-альдостерон-ангіотензинову систему, зі зниженням чутливості серцево-судинної системи до катехоламінів тощо [17]. Дослідження свідчать, що застосування різних сполук магнію супроводжується зниженням АТ (систоличного – на 1,3–5,6 мм рт. ст., діастолічного – на 1,4–3,4 мм рт. ст.) [17].

Наведене вище обґрунтовує доцільність подальшого вивчення ефективності застосування сполук магнію у хворих на АГ із супутньою ХОХЛ.

Мета дослідження. Визначити ефективність застосування фіксованої комбінації магнію та вітаміну В₆ у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з хронічною обструктивною хворобою легень.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження, протокол якого попередньо схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), здійснювали за амбулаторних умов поліклінічного відділу клініки ОНМедУ. Пацієнтів залучали до дослідження на підставі критеріїв включення і відсутності критеріїв виключення. До дослідження залучено 60 жінок і чоловіків віком від 45 до 74 років, хворих на АГ II стадії з супутньою ХОХЛ клінічної групи В (GOLD 2) з тривалістю обох нозологій не менше року. Пацієнти продовжували отримувати базисне лікування антигіпертензивними та бронхолітичними лікарськими засобами; стабільну дозу не змінювали впродовж місяця до включення у дослідження. Середній вік хворих на АГ із супутньою ХОХЛ 64,32 ± 1,25 року.

Критеріями виключення були: перенесені впродовж крайніх шести місяців інфаркт міокарда або інсульт; серцева недостатність зі зменшеною фракцією викиду і функційний клас ≥3; тяжкий перебіг ХОХЛ або інфекційне загострення ХОХЛ; активний хронічний вірусний гепатит із показниками аланінамінотранс-

фрази (АлАТ) й аспаратамінотрансферази (АсАТ) утричі більше за норму; хронічна ниркова недостатність зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 60 мл/хв; тяжка алергія або наявність у анамнезі непереносимості лікарських засобів (чи їхніх компонентів), що їх пацієнти вживали в цьому дослідженні; онкологічні хвороби; інші супутні хвороби у стані загострення або декомпенсації.

Хворих на АГ із супутньою ХОХЛ поділили на дві групи, залежно від лікування: перша група (контрольна) – 30 хворих, які отримували антигіпертензивне (фіксована комбінація лозартану 50–100 мг із гідрохлортиазидом 12,5–25,5 мг), гіполіпідемічне (аторвастатин 10 мг на добу) та бронхолітичне лікування (фіксована комбінація фенотеролгідроброміду 50 мкг та іпратропія броміду 20 мкг по 1 інг. двічі на добу і сальбутамол за потребою); друга група (основна) – 30 хворих, які крім аналогічного антигіпертензивного та бронхолітичного лікування отримували фіксовану комбінацію магнію з вітаміном В₆ (MgB₆) (Mg 47 мг і вітаміну В₆ 5 мг) по 2 табл. двічі на добу упродовж чотирьох тижнів. Пацієнтам надавали рекомендації з корекції стилю життєдіяльності, дозованих фізичних навантажень.

У всіх пацієнтів проаналізували анамнез, суб'єктивні й об'єктивні клінічні показники, виміряли зріст і масу тіла, визначили індекс тютюнопаління, показники офісного АТ, виконали клінічний і біохімічний лабораторний аналіз крові.

Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) у стані спокою здійснювали у 12 відведеннях. Спірометричне дослідження виконували за допомогою комп'ютерного спірографа SpirobankG/MIR (Italy) та його програмного устаткування Winspiro PRO. Оборотноість бронхообструкції визначали за допомогою β₂-агоніста сальбутамолу (400 мкг).

Вплив ХОХЛ на повсякденне життя з'ясували за допомогою опитувальника COPD Assessment Test [12], вираженість задишки – за модифікованою шкалою Британської медичної дослідницької ради (modified Medical Research Council (mMRC)) [4].

Клінічну групу В у пацієнтів із ХОХЛ визначали на підставі сукупного аналізу отриманих показників спірометрії та результатів опитувальників COPD Assessment Test і mMRC [4, 9, 10, 12].

У всіх хворих проаналізовано показники якості життя (ЯЖ) за опитувальником EQ-5D [7].

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, США, 2013) і Statistica 6.0 (StatSoft, версія 13.3.721). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою тесту С. С. Шапіро – М. Б. Вілка. Показники наведено як середнє значення і стандартну похибку середньої величини ($M \pm m$). Вірогідність різниці показників визначали за критерієм χ^2 та за t-критерієм Стюдента за нормального розподілу величин. Достовірними вважали результати порівняння за умови $p < 0,05$ [1].

Результати дослідження та їхнє обговорення. Дослідження показало, що після лікування в обох групах пацієнтів спостерігали суб'єктивне поліпшення, що виявлялось зменшенням кількості скарг на біль голови, задишку, напади кашлю, поліпшенням побутової працездатності. Проте у контрольній групі позитивну динаміку суб'єктивних показників спостерігали у меншій кількості пацієнтів, що позначилось на достовірності змін по групі загалом. Зокрема, хворі на АГ, поєднану з ХОХЛ, які додатково вживали фіксовану комбінацію MgB₆, достовірно рідше скаржилися на біль голови – з $80,0 \pm 7,3$ до $46,7 \pm 9,1$ ($p < 0,01$), серцебиття – з $60,0 \pm 8,9$ до $30,0 \pm 8,4$ ($p < 0,02$), кашель – із $90,0 \pm 5,5$ до $46,7 \pm 9,1$ ($p < 0,001$), задишку під час фізичного навантаження – з $76,7 \pm 7,7$ до $36,7 \pm 8,8$ ($p < 0,002$), порушення сну – з $70,0 \pm 8,4$ до $30,0 \pm 8,4$ ($p < 0,002$), вияви депресії / тривоги – з $60,0 \pm 8,9$ до $20,0 \pm 7,3$ ($p < 0,001$). У контрольній групі хворих також спостерігали зменшення скарг на біль голови – з $80,0 \pm 7,3$ до $76,7 \pm 7,7$ ($p > 0,5$), серцебиття – з $63,3 \pm 8,8$ до $56,7 \pm 9,0$ ($p > 0,5$), кашель – із $86,7 \pm 6,2$ до $73,3 \pm 8,1$ ($p > 0,1$), задишку під час фізичного навантаження – з $73,3 \pm 8,1$ до $66,7 \pm 8,6$ ($p > 0,5$), порушення сну – з $66,7 \pm 8,6$ до $56,7 \pm 9,0$ ($p > 0,2$), вияви депресії / тривоги – з $53,3 \pm 9,1$ до $46,7 \pm 9,1$ ($p > 0,5$). Із огляду на зазначене вище, позитивну динаміку суб'єктивних показників у контрольній групі фіксували у значно меншій кількості пацієнтів, що відобразилось на відсутності достовірних змін показників по групі загалом.

Ефективність лікування хворих основної групи підтвердилась також значним підвищенням показників ЯЖ за результатами опитувальника EQ-5D, що виявлялось у поліпшенні побутової та соціальної адаптації, зменшенні захворюваності, послабленні тривоги, нормалізації сну тощо. Інтегральний показник ЯЖ за опитувальником EQ-5D достовірно знизився в основній групі хворих з $1,8 \pm 0,02$ до $2,2 \pm 0,04$ після лікування ($p < 0,001$) і майже не змінився у контрольній групі – з $1,7 \pm 0,06$ до $1,8 \pm 0,07$ ($p > 0,2$). Відповідно до результатів 100-бальної візуально-аналогової шкали (ВАШ) анкети EQ-5D, загальна оцінка свого стану хворими на АГ із супутньою ХОХЛ показала достовірне поліпшення у пацієнтів основної групи – з $52,6 \pm 3,4$ до $74,2 \pm 3,8$ бала ($p < 0,001$) після лікування, а в контрольній групі – з $47,4 \pm 3,4$ до $54,3 \pm 3,1$ бала ($p > 0,1$).

Поліпшення суб'єктивного стану у хворих на АГ з ХОХЛ основної групи спостерігалось на тлі достовірної динаміки АТ. Зокрема, середній показник систолічного АТ (САТ) знизився з $160,3 \pm 2,1$ до $143,0 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), діастолічного АТ (ДАТ) – з $92,8 \pm 2,4$ до $85,6 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p > 0,1$). У хворих на АГ з ХОХЛ контрольної групи також знизилися середні показники САТ, але недостовірно – з $161,4 \pm 3,1$ мм рт. ст. до $149,3 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p > 0,2$), а ДАТ – із $93,4 \pm 3,0$ до $88,1 \pm 2,2$ мм рт. ст. ($p > 0,1$). Функційного показника АТ досягнуто у 25 ($83,3 \pm 6,8$ %) хворих основної групи і лише у 8 ($26,6 \pm 8,1$ %) хворих контрольної групи ($p < 0,001$).

Як свідчить аналіз показників ЕКГ, у обстежених хворих після лікування суттєво зменшилася частота порушень серцевого ритму, передусім у основній групі пацієнтів з АГ і ХОХЛ. Так, у основній групі хворих на АГ з ХОХЛ, які додатково вживали MgB_6 , спостерігали достовірне зменшення частоти тахікардії із $23,3 \pm 7,7$ до $3,3 \pm 3,3$ % ($p < 0,02$) і надшлуночкової екстрасистоїї з $36,7 \pm 8,8$ до $13,3 \pm 6,2$ % ($p < 0,05$). У контрольній групі зниження частоти тахікардії і надшлуночкової екстрасистоїї було недостовірним: із $30,0 \pm 8,4$ до $26,7 \pm 8,1$ % ($p > 0,5$) і з $30,0 \pm 8,4$ до $23,3 \pm 7,7$ % ($p > 0,5$) відповідно. Майже у половини пацієнтів основної групи оптимізувалася реполяризація у лівих грудних відведеннях ЕКГ, про що свідчило збільшення на $0,5-1,0$ мм амплітуди зубця Т, який до лікування був негативним або ізоелектричним у відведеннях V_{5-6} (відповідно в основній групі – у $46,7 \pm 9,1$ % пацієнтів, а в контрольній – лише у $16,7 \pm 6,8$ %, ($p < 0,02$)). Проте частота виявлення депресії у лівих грудних відведеннях змінювалась у обох групах недостовірно: в основній групі до лікування становила $63,3 \pm 8,8$ %, після лікування – $50,0 \pm 9,1$ % ($p > 0,2$), а в контрольній до лікування – $56,7 \pm 9,0$ %, після лікування – $43,3 \pm 9,0$ % ($p > 0,2$).

Із метою з'ясувати ефективність лікування у всіх хворих визначали показники функції зовнішнього дихання. Результати спірографічного дослідження подано в таблиці.

Як бачимо з таблиці, в основній групі хворих на АГ з ХОХЛ достовірно збільшився об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) ($p < 0,05$) і відповідно ОФВ₁/ФЖЄЛ ($p < 0,05$), що свідчить про зменшення бронхіальної обструкції. У контрольній групі достовірних змін цих показників не фіксували.

Оптимізацію клініко-функційних показників спостерігали на тлі підвищення показника магнію у крові пацієнтів основної групи. Після лікування показник магнію у сироватці крові підвищився у хворих основної групи з $0,71 \pm 0,04$ до $0,91 \pm 0,07$ ммоль/л

($p < 0,02$), у хворих контрольної групи ці зміни були не такі значні – з $0,73 \pm 0,07$ до $0,76 \pm 0,08$ ммоль/л ($p > 0,5$).

Динаміка показників спірометрії та їхнього співвідношення у хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою хронічною обструктивною хворобою легень залежно від комплексного лікування

Показники	Основна група (n=30)	Контрольна група (n=30)
ОФВ ₁ , %	$55,9 \pm 3,0$ $65,8 \pm 4,4^*$	$59,2 \pm 4,3$ $63,1 \pm 4,7$
ФЖЄЛ, %	$89,0 \pm 3,9$ $90,6 \pm 4,6$	$89,8 \pm 4,4$ $92,0 \pm 4,0$
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	$62,3 \pm 3,1$ $71,6 \pm 3,4^*$	$66,4 \pm 4,7$ $68,3 \pm 4,0$

Примітки: ¹ – у чисельнику показник до лікування; ² – у знаменнику показник після лікування; ³ – достовірність різниці між показниками до і після лікування $< 0,05$ позначена*; ⁴ – ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ⁵ – ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

Саме підвищенням показника магнію можна пояснити достовірне зниження АТ у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною. Описано, що підвищення позаклітинної концентрації магнію поліпшує кровообіг, зменшує судинний опір і збільшує ємність периферійних, ниркових, в'язцевих і церебральних кровоносних судин, знижує АТ [17].

Отже, завдяки застосуванню MgB_6 у комплексному лікуванні хворих на АГ з супутньою ХОХЛ вдалося оптимізувати клінічний перебіг коморбідної патології, поліпшити показники спірометрії, АТ і якості життя.

Висновки. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну обструктивну хворобу легень, яким до базисного лікування додавали фіксовану комбінацію магнію з вітаміном B_6 , уможливило поліпшити клінічний перебіг коморбідної патології, біоелектричної активності серця, зменшити артеріальний тиск, оптимізувати показники спірометрії та якості життя.

Список літератури

1. Антомонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е вид. Київ: Медінформ, 2018. 579 с. (Antomonov MYu. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. 2nd edition. Kyiv: Medinform, 2018. 579 p).
2. Волошина ОБ. Вегетативні дисфункції після інфекцій та можливості їхньої корекції у загальній практиці (огляд літератури). Сімейна медицина. Європейські практики. 2019;1(81):52–61 (Voloshyna OB. Vegetative dysfunctions after infections and possibilities of their correction in the general practice (review of the literature). Family medicine. European practices. 2019;1(81):52-61). <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2019.172198>
3. Жарінов О, Іванів Ю, Куць ВК. Функціональна діагностика. Четверта хвиля; 2021. 784 с. (Zharinov O, Ivaniv Y, Kuts VK. Functional diagnostics. The Fourth Wave; 2021. 784 p.).
4. Bestall JC, Paul EA, Garrod R. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
5. Burtiak TZ, Potabasny VA, Fesenko VI. Arterial hypertension with comorbid chronic obstructive pulmonary disease: relationship between tolerance to physical exercise and structural and functional state of the heart. Medicni Perspektivi. 2019;24(4):59-68. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.18926>
6. Do Amaral AF, Rodrigues-Junior AL, Filho JT et al. Effects of acute magnesium loading on pulmonary function of stable COPD patients. Med Sci Monit. 2008;14:CR524-529.
7. EuroQol Research Foundation. EQ-5D User Guide. Version 3.0. <https://euroqol.org/publications/user-guides>.

8. Feshchenko YuI, Gavrisyuk VK, Dzublik OYa, Mostovoy YM, Pertseva TO, Polyanska MO et al. Adapted clinical setting: chronic obstructive pulmonary disease (Part 1). Ukrainian Pulmonary Journal. 2019;2:5-17. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18>
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) [Internet] Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2023]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) [Internet] Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2018]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
11. Hogeia SP, Tudorache E, Fildan AP, Fira-Mladinescu O, Marc M, Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Respir J. 2020;14(3):183-197. <https://doi.org/10.1111/crj.13129>
12. Jones P, Harding G, Berry P. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Resp J. 2009;34(3):648-654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
13. Makwana S, Patel A, Sonagara M. Correlation between serum magnesium level and acute exacerbation in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Cureus. 2022;14(6):e26229. <https://doi.org/10.7759/cureus.26229>
14. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;1;41(12):1874-2071.
15. Mathew AA, Panonnummal R. 'Magnesium'-the master cation - as a drug-possibilities and evidences. Biometals. 2021;34(5):955-986. <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00328-7>
16. Ni H, Aye SZ, Naing C. Magnesium sulfate for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD013506. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013506.pub2>
17. Patni N, Fatima M, Lamis A, Siddiqui SW, Ashok T, Muhammad A et al. Magnesium and Hypertension: Decoding Novel Anti-hypertensives. Cureus. 2022;14(6):e25839. <https://doi.org/10.7759/cureus.25839>

Стаття надійшла до редакції журналу 30.11.2023 р.

Конфлікт інтересів

Авторка цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

Ефективність застосування сполук магнію у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень

Т. О. Назарук

Вступ. Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) із хронічною обструктивною хворобою легень (ХОХЛ) асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень. Під час загострення ХОХЛ майже у кожного другого пацієнта реєструється гіпомагніємія. Зокрема, завдяки внутрішньовенному введенню магнію у стабільних пацієнтів із ХОХЛ поліпшуються функція легень і сила дихальних м'язів. Численні дослідження свідчать, що застосування різних сполук магнію супроводжується зниженням артеріального тиску. Наведена інформація обґрунтовує доцільність подальшого вивчення ефективності застосування сполук магнію у хворих на АГ із супутньою ХОХЛ.

Мета. Визначити ефективність застосування фіксованої комбінації магнію та вітаміну В₆ у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою хронічною обструктивною хворобою легень.

Матеріали й методи. Обстежено 60 хворих із АГ та супутньою ХОХЛ клінічної групи В (GOLD 2). Проаналізовано показники офісного та домашнього моніторингу артеріального тиску, спірометрії, електрокардіографії, результати лабораторних аналізів, а також інформацію, отриману за допомогою опитувальників EQ-5D, mMRC, CAT.

Результати. Лікування з додаванням фіксованої комбінації магнію з вітаміном В₆ (MgB₆) у хворих на АГ із супутньою ХОХЛ уможливило зменшити скарги й поліпшити показники якості життя з 52,6 ± 3,4 до 74,2 ± 3,8 бала ($p < 0,001$). У 25 (83,3 ± 6,8 %) хворих, які отримували MgB₆, вдалося досягти функційного артеріального тиску, а в контрольній групі — лише у 8 (26,6 ± 8,1 %) ($p < 0,001$). Використання фіксованої комбінації MgB₆ у хворих на АГ з ХОХЛ уможливило зменшити частоту тахікардії з 23,3 ± 7,7 до 3,3 ± 3,3 % ($p < 0,02$) і надшлуночкової екстрасистолії з 36,7 ± 8,8 до 13,3 ± 6,2 % ($p < 0,05$). Оптимізацію реполяризації спостерігали у 46,7 ± 9,1 % пацієнтів, які додатково отримували фіксовану комбінацію MgB₆, і лише у

16,7 ± 6,8 % ($p < 0,02$) контрольної групи. Комплексне лікування з додаванням фіксованої комбінації MgB₆ сприяло поліпшенню показників спірометрії: ОФВ₁ – з 55,9 ± 3,0 до 65,8 ± 4,4 ($p < 0,05$) та ОФВ₁/ФЖЄЛ – із 62,3 ± 3,1 до 71,6 ± 3,4 ($p < 0,05$).

Висновки. Комплексне лікування хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну обструктивну хворобу легень, у яких до базисного лікування додається фіксована комбінація магнію з вітаміном B₆, уможливило оптимізувати клінічний перебіг коморбідної патології, біоелектричної активності серця, додатково знизити артеріальний тиск, поліпшити показники спірометрії та якості життя.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легень, магній, вітамін B₆, гіпомagneмія.

The Effectiveness of Magnesium Compounds in the Complex Treatment of Patients with Arterial Hypertension with Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease

T. Nazaruk

Introduction. The combination of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with an increased risk of cardiovascular complications. During exacerbations of COPD, almost every second patient has hypomagnesemia. In particular, intravenous magnesium (Mg) administration in stable patients with COPD has been shown to improve lung function and respiratory muscle strength. Numerous publications report positive impact of various magnesium compounds causing the decrease in blood pressure. The above justifies the expediency of further studying the effectiveness of magnesium compounds in hypertension with concomitant COPD.

The aim of the study. To determine the effectiveness of a fixed combination of magnesium and vitamin B₆ in the complex treatment of patients with hypertension accompanied by COPD.

Materials and methods. 60 patients with stage II hypertension and concomitant COPD were subjected to clinical examination. The data of office and home blood pressure monitoring was supplemented with spirometry, electrocardiography, laboratory tests and results of EQ-5D, mMRC, CAT.

Results. Treatment with the additional fixed combination of magnesium and vitamin B₆ (MgB₆) in patients with hypertension accompanied by COPD reduced complaints and improved quality of life from (52.6 ± 3.4) points to (74.2 ± 3.8) points ($p < 0.001$). In 25 (83.3 ± 6.8 %) patients treated with MgB₆, it was possible to achieve the target blood pressure; while in the control group similar results were obtained only in 26.6 ± 8.1% ($p < 0,001$). Application of a fixed MgB₆ combination in patients with hypertension and COPD reduced the frequency of tachycardia from 23.3 ± 7.7 % to 3.3 ± 3.3 % ($p < 0.02$), and frequency of supraventricular extrasystole from 36.7 ± 8.8 % to 13.3 ± 6.2 % ($p < 0.05$). Improvement of repolarization processes was observed in 46.7 ± 9.1 % of patients who additionally received FC MgB₆ and only in 16.7 ± 6.8 %, ($p < 0.02$) of the control group. Complex treatment with the addition of a fixed combination of MgB₆ contributed to the improvement of spirometry parameters: FEV₁ - from (55.9 ± 3.0) to (65.8 ± 4.4) ($p < 0.05$) and FEV₁/FVC - from (62.3 ± 3.1) to (71.6 ± 3.4) ($p < 0.05$).

Conclusion. Complex treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, in which a fixed combination of magnesium and vitamin B₆ is added to the basic treatment, improved the clinical course of comorbidities, bioelectrical activity of the heart, reduced blood pressure, improved spirometry and quality of life.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, magnesium, vitamin B₆, hypomagnesemia.

Відомости про авторку

Назарук Тетяна Олександрівна; Одеський національний медичний університет, кафедра загальної практики (65009, м. Одеса, вул. Тіниста, 8); асистентка кафедри; +38(050)975-16-87; tetiana.dychko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-3482-3623>



Г. С. Лаврик¹, І. В. Тимчук¹, Т. М. Руминська¹,
С. Й. Павлій¹, Г. І. Герич², О. П. Корнійчук¹,
А. Б. Федець¹

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

² Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова.
Лікарня Святого Пантелеймона

Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги

Вступ. Російсько-українська війна супроводжується каліцтвом як серед військовослужбовців, так і серед цивільних, що призводить до зростання кількості пацієнтів із мінно-вибуховими пораненнями. Більшість травм унаслідок вибуху – дуже тяжкі поранення, передусім кінцівок, включаючи травматичну ампутацію, відкриті переломи, пошкодження м'яких тканин тощо [5, 13].

Первинна контамінація рани відбувається низьковірулентними мікроорганізмами довкілля, зокрема ґрунту, що містить велику кількість споротворних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, а також металевими та органічними фрагментами. За умов своєчасного оброблення рани та лікування стійкої інфекції не фіксують [24]. Від 2014 р. кількість інфекційних ускладнень у пацієнтів із рановими ураженнями стійкими до протимікробних лікарських засобів мікроорганізмами збільшується, і значна частина інфікованих мультирезистентними збудниками у Західній Європі припадає на українців, які продовжують лікування за кордоном [8, 17, 19, 22].

Варто зазначити, що колонізація ран резистентними мікроорганізмами та модифікація їхнього видового спектра зростають у часі евакуації постраждалих до медичних закладів [11, 12]. За частотою висівання під час лікування у медичному закладі першого етапу евакуації чільне місце посідали мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* (60,0 %), які у 42,0 % випадків належали до виду *E. coli*, у 12,0% випадків – до роду *Klebsiella*, друге місце – представники роду *Enterococcus* (18,0% штамів) [2]. Частота виділення *Acinetobacter spp.* і *Pseudomonas spp.* – 8,0 і 6,0 %

відповідно. Серед культур, виокремлених із ран пацієнтів, що перебували у медичному закладі другого етапу евакуації, також переважають *Enterobacteriaceae* (39,7 %), у 16,0 % – *Klebsiella spp.* Серед хворих, які лікувалися у шпиталі третього етапу евакуації, бактерійну мікрофлору у вигляді монокультури виявлено у 87,7 % посівів. Із виділених культур 65,0 % – грамнегативні палички, 22,2 % – грампозитивні коки, решта (12,8 %) – грампозитивні палички. За частотою перше місце посідали грамнегативні неферментувальні палички (68,0 %), які у 53,0 % випадків належали до *Acinetobacter*, у 15,0% випадків – до *Pseudomonas*. Грампозитивні коки виявлено у 24,0 % висівів, із них 10,0 % належали до *Enterococcus*, 13,0 % – до *Staphylococcus*.

Вказані мікроорганізми із високою стійкістю до антибіотиків належать до видів групи ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, а також *Enterobacter*), які є одними з найпоширеніших бактерійних збудників інфікування під час надання медичної допомоги (ПНМД) [26]. Серед грамнегативних видів переважають *K. pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*, і саме вони набули високої резистентності до протимікробних лікарських засобів [9].

Як і *P. aeruginosa*, так і штами *K. pneumoniae* з множинною медикаментозною стійкістю є одними з найпоширеніших збудників, що їх виділяють у військовослужбовців із мінно-вибуховими ураженнями [21, 25], і мають високий потенціал до адаптації за умов стаціонару.

Мета дослідження. З'ясувати частоту інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран на третьому етапі евакуації, визначити спектр їхньої резистентності, чутливість до протимікробних лікарських засобів, сформулювати загальні правила військово-медичної допомоги.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, матеріал із гнійних ран брали у 38 поранених чоловіків віком від 21 до 55 років із мінно-вибуховими травмами, ушпиталених до хірургічного відділу № 1 лікарні Святого Пантелеймона Першого територіального об'єднання м. Львова. Забір здійснювали стерильними тампонами із транспортним поживним середовищем. Матеріал засівали на кров'яний агар, середовище Ендо, CHROMID® *P. aeruginosa* Agar, МПА та інкубували за температури 37 °С упродовж 24 год. Біохімічну ідентифікацію проводили за допомогою тест-систем Epterotest 24 та Nefermtest 24 (Lachema, Чехія). Чутливість до протимікробних лікарських засобів досліджували методом В. М. М. Кірбі – А. В. Бауера та визначенням мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) за допомогою мікророзведень у бульйоні згідно з рекомендаціями Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних лікарських засобів (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST, 2023) [1].

Щодо випадків ПНМД серед поранених військовослужбовців керувалися оновленим наказом Міністерства охорони здоров'я України (МОЗУ) (№ 1447 від 15.07.2021 р. [3].

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програми Excel для персонального комп'ютера. Значущість різниці між двома показни-

ками оцінювали за критерієм Стьюдента. Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Із ран обстежених поранених із мінно-вибуховими травмами ($n = 38$) у 17 виділено *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*, що становить 44,7 %, у 17 з них – *P. aeruginosa*, проте – у 9 пацієнтів – обидва збудники в асоціації; у 2 – *P. aeruginosa* в чистій культурі; решта *P. aeruginosa* була в асоціації з іншими мікроорганізмами. Кількісно бактерії виділяли у межах 10^6 – 10^9 колонієтворних одиниць (КТО)/мл збудника в рановому вмісті. Подібні результати отримали інші дослідники, які повідомляють, що види *Pseudomonas* найчастіше виявляли у пізніх виділеннях із ран у змішаній мікробіоті, але з переважанням резистентної синьогнійної палички [21].

Мікробіота ран, отримана у сучасних війнах, унікальна для кожного військового конфлікту. На мікробіоту ран впливають кліматичні та географічні особливості зони бойових дій, а також доступність методів лікування [23]. Згідно з критеріями наказу МОЗУ № 1447, у поранених військовослужбовців інфекційні ускладнення ран з'являлися після третього дня перебування у медичних закладах, тому їх віднесено до ПНМД [3].

Відповідно до EUCAST, клебсієли та неферментувальні грамнегативні бактерії зазвичай мають природну резистентність до бензилпеніциліну, цефалоспоринов першого і другого поколінь (окрім *K. pneumoniae* і *K. oxytoca*), глікопептидів, ліпоглікопептидів, фузидієвої кислоти, макролідів, лінкозамідів, стрептограмінів, рифампіцину й оксазолідинонів) [1]. Окрім перелічених протимікробних лікарських засобів потрібно брати до уваги й ті, до яких у мікроорганізмів (понад 90,0 % ізолятів *Klebsiella spp.* і *P. aeruginosa* незалежно від походження) є очікувана резистентність (див. таблицю).

Очікуваний фенотип резистентності у *Klebsiella spp.* і *Pseudomonas aeruginosa*

Вид бактерій	Ампіцилін/Амоксицилін	Амоксицилін	Ампіцилін-сульбактам	Тикарцилін	Піперацилін	Цефазолін, цефалотин, цефалексин	Цефокситин	Цефуроксим	Цефотаксим/цефтріаксон	Цефтазидим	Цефепім	Ертапенем	Імпіненем	Меропенем	Ципрофлоксацин	Хлорамфенікол	Аміноглікозиди	Тетрациклін	Тайгекілін	Поліміксин В/колістин
<i>K. aerogenes</i>	R	R	R	S	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>K. pneumoniae</i> комплекс	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>K. oxytoca</i>	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	S	S	R	R	R	R	S	S	R	S	S	S	R	R*	R	R	S

Примітки: R – резистентні; R* – *P. aeruginosa* стійка лише до канаміцину та неоміцину; S – чутливі.

Аналіз отриманих результатів уможливив підтвердити, що виявлена стійкість *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* до більшості антибіотиків відповідає очікуваним фенотипам резистентності.

Незначна кількість ізолятів *K. pneumoniae* 33,3 і 22,2 % продемонструвала чутливість до амікацину та імipенему відповідно (рис.1).

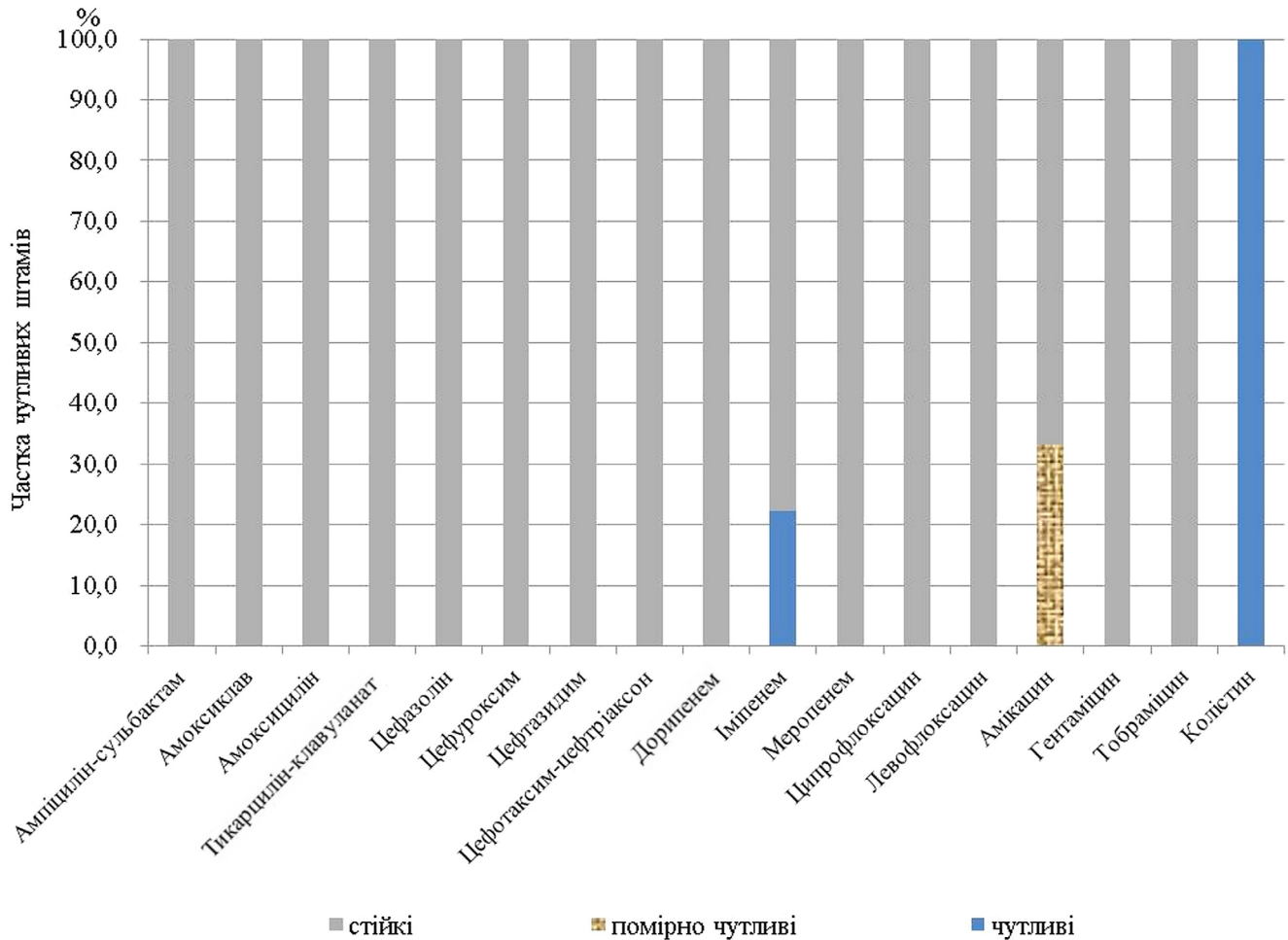


Рис. 1. Профілі чутливості виділених штамів *K. pneumoniae*.

Помірну чутливість синьогнійна паличка виявила до амікацину – 29,4 % виділених ізолятів і тикарцилін-клавуланату – 23,5 %, завдяки чому можна підвищити ефективність протимікробного лікування, якщо збільшити дозування антибіотика (рис. 2).

До піперацилін-тазобактаму виявлено чутливість у 41,2 % ізолятів *P. aeruginosa* та незначну чутливість до імipенему – 23,5 % і цефтазидиму – 11,8 %. Різниця між показниками чутливості штамів псевдомонад і клебсіел до імipенему несуттєва ($p > 0,05$). Позаяк кількість чутливих штамів до імipенему *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* невелика, не рекомендується застосовувати цей антибіотик без підтвердження результатів антибіотикограми.

Зафіксовано абсолютну чутливість штамів *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* до колістину, що підтверджують інші дослідники [4, 10]. Збереження чутливості до колістину ймовірно пов'язане з більш обмеженим використанням антибіотика в Україні.

Клініцисти щораз частіше застосовують поліміксини як засіб останньої інстанції для таких мультирезистентних грамнегативних патогенів, як *A. baumannii*,

P. aeruginosa та *K. pneumoniae* [4, 6], проте є повідомлення, що деякі штами виявляють резистентність [16].

Отримані нами результати засвідчили контамінацію мінно-вибухових ран мікроорганізмами на третьому етапі евакуації. Інфікування шпитальними штамми відбувається упродовж тривалого перебування хворих у різних медичних закладах.

Отже, 92,3 % ізолятів *P. aeruginosa* та 90,7 % клебсіел виявилися мультирезистентними штамми, однак 47,0 % пацієнтів (із 38) колонізовані мультирезистентними грамнегативними мікроорганізмами, переважно *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *E. coli* [17]. Чутливість до колістину фіксували у 80,0 % культур, утім, за результатами наших досліджень, усі ізоляти зберегли чутливість до колістину.

Механізм стійкості до бета-лактамінів у грамнегативних бактерій зумовлений активністю хромосомних або плазмідних генів, передусім R-генів [20]. *P. aeruginosa* задіює різні механізми резистентності до антибіотиків: зниження проникності клітинних оболонок бактерії, виведення лікарських засобів через наявність у геномі комплексу генів, що кодують ефлюкс-меха-

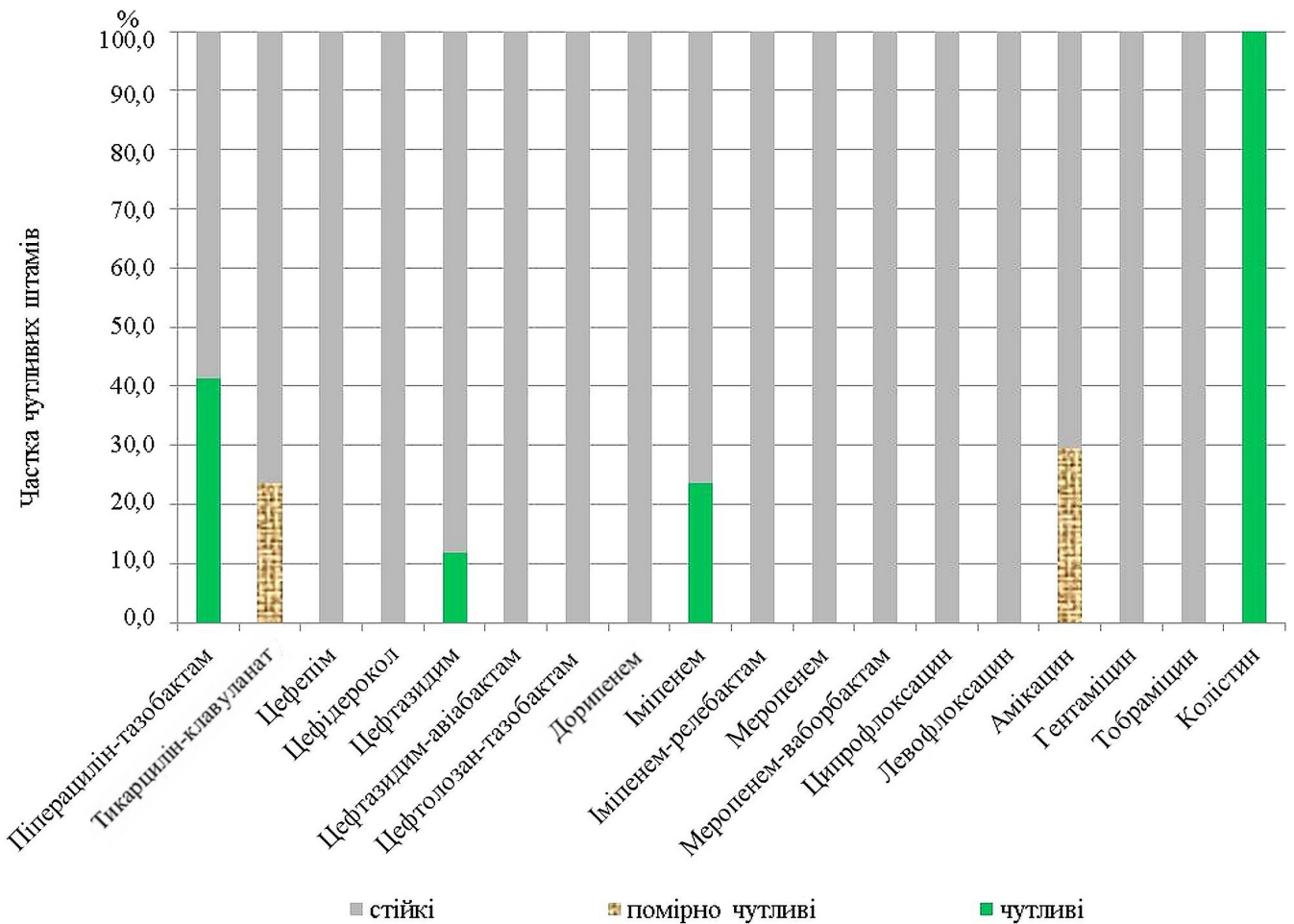


Рис. 2. Профілі чутливості виділених штамів *P. aeruginosa*.

нізм, ферментів, що інактивують антибіотики, ініціація мутаційних процесів, придбання генів стійкості генетичними рекомбінаціями [14, 15]. Карбапенеми вважали лікарськими засобами вибору для лікування інфекцій, спричинених *Enterobacteriaceae*, які продукують β -лактамази розширеного спектра дії, проте спостерігається інтенсивне зростання кількості грам-негативних бактерій, стійких до карбапенемів, особливо *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae* [4, 6]. Карбапенемази, які продукує *K. pneumoniae*, відносять до класу А. Ген карбапенемази міститься на плазмідах і здатний гідролізувати всі типи пеніцилінів, карбапенемів, цефалоспоринів і азтреонаму [8].

Результати дослідження свідчать, що потрібно брати до уваги очікуваний фенотип резистентності досліджуваних мікроорганізмів і не застосовувати їх як для профілактики інфікування, так і лікування ран.

Дотримання загальних правил екстреної військової медичної допомоги у разі інфікування бойових ран [7], що передбачає ретельне первинне хірургічне оброблення рани, тобто очищення від сторонніх матеріалів, мертвих тканин, бактерійного забруднення, достатнє промивання рани, коректне протимікробне лікування з використанням як місцевого лікування, так і введення антибіотиків внутрішньом'язово чи внутрішньовенно, повторне оброблення рани та її

зволоження не пізніше ніж через 24–48 год, значно знижує ризик повторного інфікування ран чи вторинне інфікування на наступних етапах лікування.

Провести ідентифікацію збудника упродовж перших днів після поранення дуже складно. Тому, з огляду на значну контамінацію ран *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*, потрібно розробити рекомендації для лікарів-хірургів щодо емпіричної антибіотикотерапії, яка базуватиметься на очікуваній чутливості цього збудника до певних антибіотиків. Може бути використаний досвід європейських медиків [18], що як емпіричну терапію застосовують комбінацію антибіотиків колістину та меропенему на додаток до радикального хірургічного лікування. Проте варто орієнтуватися на результати моніторингу антибіотикорезистентності у відповідних медичних закладах, що покладено на новостворені відділи інфекційного контролю.

Висновки. У 44,7 % поранених із мінно-вибуховими травмами виділено *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* на третьому етапі евакуації. Зафіксовано зростання частоти висівання мультирезистентних штамів збудників інфекційних ускладнень *K. pneumoniae* (90,7 %) і *P. aeruginosa* (92,3 %) із ран військовослужбовців. Виділені штами *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*, що визначають інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, були саме шпитальними штамми, мали

резистентність практично до всіх антибіотиків. До колістину чутливими виявилися усі виділені ізоляти. Якісна підготовка хірургічної рани для подальших реабілітаційних етапів передбачає повну елімінацію з рани мікроорганізмів.

Отже, для лікарів постає завдання вчасно й якісно хірургічно підготувати рану до протезування з обов'язковим видаленням *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* із неї і застосувати всі способи захисту від поширення та циркуляції цих резистентних штамів у хі-

рургічних відділах медичних установ Львова. Варто активно впроваджувати альтернативні методи лікування, зокрема, засоби для місцевого застосування, такі, як бактеріофаги, пошук і тестування нових протимікробних засобів, що володіють високою активністю щодо резистентних ізолятів клебсієл та синьогнійної палички, а також вакуумного оброблення ран і сорбентних матеріалів із антисептичними компонентами.

Список літератури

1. Документи Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних лікарських засобів (The documents of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/antimikrobna-rezistentnist/normativna-dokumentaciya>
2. Ковальчук ВП, Кондратюк ВМ. Динаміка видового складу мікрофлори бойових (вогнепальних та мінно-вибухових) ран кінцівок, одержаних під час антитерористичної операції на сході України у 2014 році. Хірургія України. 2016;(2):13–18 (Kovalchuk VP, Kondratiuk VM. Dynamics of the species composition of the microflora of combat (fire and mine-explosive) wounds of the limbs, received during the anti-terrorist operation in the east of Ukraine in 2014. Surgery of Ukraine. 2016;(2):13-18).
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1447 від 15.07.2021 р. «Про затвердження зміни до критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1447 dated 15.07.2021 On approval of changes to the criteria for determining cases of infectious and parasitic diseases subject to registration).
4. Aminul P, Anwar S, Molla MM, Miah MR. Evaluation of antibiotic resistance patterns in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* in Bangladesh. Biosaf Health. 2021;3(6):301-306. <https://doi.org/10.1016/j.bshealth.2021.11.001>
5. Belmont PJ, Owens BD, Schoenfeld AJ. Musculoskeletal injuries in Iraq and Afghanistan: Epidemiology and outcomes following a decade of war. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(6):1-8. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00123>
6. Bratu S, Tolaney P, Karumudi U, Quale J, Mooty M, Nichani S, Landman D. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B and other agents. J Antimicrob Chemother. 2005;56(1):128-132. <https://doi.org/10.1093/jac/dki175>
7. Emergencywarsurgery5th Edition/ senioreditor, Miguel A. Cubano ; co-editors, Frank Butler [and 13 others]; contributors, Hernan O. Altamar [and 58 others]. 2018. 553 p. <https://medcoe.army.mil/borden-tb-ews>
8. Hleba L, Hlebová M, Kováčik A, Čuboň J, Medo J. Carbapenemase Producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC): What is the Best MALDI-TOF MS Detection Method. Antibiotics (Basel). 2021;10(12):1549. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121549>
9. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. Infection. 2020;48(6):835-851. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
10. Karimi K, Zarei O, Sedighi P, Taheri M, Doosti-Irani A, Shokoohizadeh L. Investigation of antibiotic resistance and biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Int J Microbiol. 2021;2021:5573388. <https://doi.org/10.1155/2021/5573388>
11. Kaspar RL, Griffith ME, Mann PB, Lehman DJ, Conger NG, Hospenthal DR, Murray CK. Association of bacterial colonization at the time of presentation to a combat support hospital in a combat zone with subsequent 30-day colonization or infection. Mil Med. 2009;174(9):899-903. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-04-3908>
12. Kondratiuk VM. Microbiological characteristic of infectious complications of war wounds in various armed conflicts. Ukraïns'kij žurnal medicini biologii ta sportu. 2018;3(7):219-226. <https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.219>
13. Krueger CA, Wenke JC, Ficke JR. Ten years at war: comprehensive analysis of amputation trends. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(6 Suppl 5):438-444. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318275469c>
14. Laborda P, Hernando-Amado S, Martínez JL, Sanz-García F. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Adv Exp Med Biol. 2022;1386:117-143. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1_5
15. Laborda P, Martínez JL, Hernando-Amado S. Evolution of Habitat-Dependent Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Microbiol Spectr. 2022;10(4):e0024722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00247-22>
16. Liang Y, Li J, Xu Y, He Y, Jiang B, Wu C, Shan B, Shi H, Song G. Genomic variations in polymyxin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates and their effect on polymyxin resistance. Braz J Microbiol. 2023;54(2):655-664. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-00933-3>
17. Ljungquist O, Nazarchuk O, Kahlmeter G, Andrews V, Koithan T, Wasserstrom L, Dmytriiev D, Fomina N, Bebyk V, Matuschek E, Riesbeck K. Highly multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in war victims in Ukraine, 2022. Lancet Infect Dis. 2023;23(7):784-786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00291-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00291-8)
18. Lenhard JR, Nation RL, Tsuji BT. Synergistic combinations of polymyxins. Int J Antimicrob Agents. 2016;48(6):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.014>
19. Melwani M. How war is spreading drug resistant superbugs across Ukraine and beyond. BMJ. 2022;379:o2731. <https://doi.org/10.1136/bmj.o2731>
20. Mohamedalagamy M, Eldinashour M, Wiegand I. First description of CTX-M β -lactamase-producing clinical *Escherichia coli* isolates from Egypt. Int J Antimicrob Agents. 2006;27(6):545-548. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.007>

21. Nasser M, Ogali M, Kharat AS. Prevalence of MDR *Pseudomonas aeruginosa* of war-related wound and burn ward infections from some conflict areas of Western Yemen. *Wound Med.* 2018;20:58-61. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2018.02.001>
22. Petrosillo N, Petersen E, Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(6):653-654. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00264-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00264-5)
23. Valentine KP, Viacheslav KM. Bacterial flora of combat wounds from eastern Ukraine and time-specified changes of bacterial recovery during treatment in Ukrainian military hospital. *BMC Res Notes.* 2017;10:152. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2481-4>
24. Wallum TE, Yun HC, Rini EA, Carter K, Guymon CH, Akers KS, Tyner SD, White CE, Murray CK. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery. *Mil Med.* 2015;180(1):97-103. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-14-00301>
25. Weintrob AC, Roediger MP, Barber M, Summers A, Fieberg AM, Dunn J, Seldon V, Leach F, Huang XZ, Nikolich MP, Wortmann GW. Natural history of colonization with gram-negative multidrug-resistant organisms among hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(4):330-337. <https://doi.org/10.1086/651304>
26. World Health Organization (2017). List of antibiotic resistant priority pathogens. Available online at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

Стаття надійшла до редакції журналу 29.10.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Фінансування

Дослідження було профінансоване Міністерством Охорони Здоров'я України [грант номер: 0123U100153].

Інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги

Г. С. Лаврик, І. В. Тимчук, Т. М. Руминська, С. Й. Павлій,
Г. І. Герич, О. П. Корнійчук, А. Б. Федець

Вступ. Різке зростання кількості пацієнтів із мінно-вибуховими травмами через війну робить актуальною проблему колонізації ран військовослужбовців резистентними штамами *Pseudomonas aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae* та модифікації їхнього видового спектра на третьому етапі евакуації.

Мета. З'ясувати частоту інфікування клебсієлами та псевдомонадами мінно-вибухових ран на третьому етапі евакуації, визначити спектр їхньої резистентності, чутливість до протимікробних лікарських засобів, подати загальні правила військово-медичної допомоги.

Матеріали й методи. Мікробіологічні дослідження проводили відповідно до чинних нормативно-методичних матеріалів і методичних рекомендацій. Антимікробну чутливість досліджували згідно з рекомендаціями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), 2023. Щодо випадків інфікування під час надання медичної допомоги (ІПНМД) серед поранених військовослужбовців керувалися оновленим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1447 «Про затвердження Зміни до Критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» від 15.07.2021 р.

Результати. Обстежено 38 осіб, у 17 виділено *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa*, що становить 44,7 %. Інфекційні ускладнення ран віднесено до ІПНМД. 33,3 і 22,2 % ізолятів *K. pneumoniae* продемонстрували чутливість до амікацину та іміпенему відповідно. Чутливість до піперацилін-тазобактаму виявлено у 41,2 % ізолятів *P. aeruginosa*, іміпенему – 23,5 %, цефтазидиму – 11,8 %; помірну чутливість до амікацину – 29,4 %, тикарцилін-клавуланату – 23,5 %. У клебсієл і псевдомонад зафіксовано абсолютну чутливість до колістину. Отже, 92,3 % ізолятів псевдомонад і 90,7 % клебсієл виявилися мультирезистентними штамами. Своєчасне, ретельне первинне хірургічне оброблення ран, коректне протимікробне лікування знижують ризик їхнього інфікування.

Висновки. У 44,7 % поранених виділено *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* на третьому етапі евакуації. Мультирезистентні штами *K. pneumoniae* і *P. aeruginosa* є шпитальними, частота їхнього висівання становить 90,7 і 92,3 % відповідно. Усі виділені ізоляти чутливі до колістину. Якісна підготовка хірургічної рани для подальших реабілітаційних етапів передбачає повну елімінацію з неї мікроорганізмів.

Ключові слова: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, множинна резистентність, мінно-вибухова травма.

Infection with *Klebsiella* and *Pseudomonas* in Mine-Blast Wounds: Frequency of Their Isolation at the Third Stage of Evacuation; Spectrum of Their Resistance; Sensitivity to Antimicrobial Drugs; General Rules of Military Medical Care

G. Lavryk, I. Tymchuk, T. Rumynska, S. Pavli, G. Herych, O. Korniychuk, A. Fedets

Introduction. During the war that has been going on in Ukraine for two years, the number of patients with mine-blast injuries has increased dramatically. The issue of wound colonization by resistant microorganisms and modification of their species spectrum, which increases during the evacuation of victims to various medical facilities, is of great importance. At the third stage of wounded military personnel evacuation 87.7 % of wounds were occupied by gram-negative bacteria in the form of monoculture, including strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae* with multidrug resistance, which have a high potential for adaptation in hospital conditions.

The aim of the study. To investigate the frequency of infection with *Klebsiella* and *Pseudomonas* of mine-blast wounds at the third stage of evacuation, to determine the spectrum of their resistance, sensitivity to antimicrobial drugs, and to present general recommendations for military medical care.

Materials and methods. The material from purulent wounds was taken from victims with mine-blast injuries who were admitted for inpatient treatment to the surgical department. The sampling was carried out with sterile swabs with transport nutrient medium. The material was inoculated on blood agar, Endo medium, CHROMID® P. Aeruginosa Agar, MPA and incubated at 37 °C for 24 hours. Biochemical identification was performed using the Enterotest 24 and Nefermtest 24 test systems (Lachema, Czech Republic). Antimicrobial susceptibility testing was performed using the Kirby-Bauer method and the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) using broth microdilutions according to the recommendations of the European Committee for the Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 2023). Healthcare-associated infections (HCAI) among the wounded servicemen were diagnosed according to the updated MoH Order No. 1447.

Results. *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were isolated from the wounds of 38 examined mine-blast injured patients. Out of these 17 (44.7 %) patients had *P. aeruginosa*; in 9 patients both pathogens were in association; in 2 patients *P. aeruginosa* was isolated in pure culture; in the remaining cases *P. aeruginosa* was in association with other microorganisms. Quantitatively, the bacteria were isolated in the range of 10⁶-10⁹ colony forming units (CFU/ml) of pathogen in the patient's wound contents. In wounded servicemen, infectious wound complications appeared later than the 3-rd day of hospital stay, so they were classified as HCAI. 33.3 % and 22.2 % of *K. pneumoniae* isolates demonstrated susceptibility to amikacin and imipenem, respectively. Moderate susceptibility of *P. aeruginosa* to amikacin was detected in 29.4 % of isolates, and to ticarcillin-clavulanate - in 23.5 %. 41.2 % of *P. aeruginosa* isolates demonstrated sensitivity to piperacillin-tazobactam, 23.5 % - to imipenem, and 11.8 % - to ceftazidime. No significant difference was detected between the susceptibility of *Pseudomonas* and *Klebsiella* strains to imipenem ($p > 0.05$). It was recorded absolute susceptibility of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* strains to colistin. In total 92.3 % of *P. aeruginosa* and 90.7 % of *Klebsiella* isolates were represented by multidrug-resistant strains. Timely and thorough primary surgical treatment of the wound and correct antimicrobial treatment reduce the risk of wound infection.

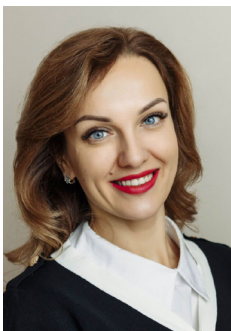
Conclusions. *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were isolated from 44.7 % of wounded servicemen with mine-blast trauma at the third stage of evacuation. There was an increase in the frequency of multidrug-resistant strains of *K. pneumoniae* (90.7 %) and *P. aeruginosa* (92.3 %). The isolated strains of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* that induced healthcare-associated infections were hospital-acquired. All isolates were susceptible to colistin. High-quality treatment of wound requires complete elimination of microorganisms prior to further rehabilitation stages.

Keywords: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, multidrug resistance, mine-blast trauma.

Відомости про авторів

1. Лаврик Галина Степанівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра мікробіології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); кандидатка біологічних наук, старша викладачка кафедри; 79031, м. Львів, вул. Скорини, 38; +38(067)906-25-23; lavrykgal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6470-1653>
2. Тимчук Ірина Василівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра мікробіології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; +38(067)191-01-17; hometira@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9290-2954>
3. Руминська Тетяна Миколаївна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра мікробіології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); старша викладачка кафедри; +38(093)108-12-07; tanityshka.r@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0669-5865>

4. Павлій Світлана Йосифівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, катедра мікробіології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69); +38(032)276-28-36); кандидатка біологічних наук, старша наукова співробітниця, доцентка; 79014, м. Львів, вул. Ромоданівська, 6; +38(067)802-33-78; microvirus60@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0002-7394-1181>
5. Герич Гнат Ігорьович; Перше територіяльне медичне об'єднання м. Львова. Лікарня Святого Пантелеймона; завідувач хірургічного відділу № 1; +38(050)965-55-45; <https://orcid.org/0000-0002-9907-1874>
6. Корнійчук Олена Петрівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, катедра мікробіології (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-28-36); докторка медичних наук, професорка, завідувачка катедри; +38(097)225-58-72; o_korniychuk@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4885-0525>
7. Федець Ангела Богданівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, катедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); кандидатка медичних наук; асистентка катедри; 79021, м. Львів, вул. Кульпарківська, 176; +38(096)367-13-88; anhelafed@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5016-5776>

**В. В. Качковська**

Сумський державний університет

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту

Вступ. Зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) відбувається одночасно з почастищенням ожиріння, як у дорослому, так і в дитячому віці [7, 8, 11, 12, 23, 26]. Згідно з крайніми глобальними оцінками ВООЗ, 350 млн людей у світі хворіють на БА [3, 4, 9, 12, 32], а ожиріння та надмірну масу тіла фіксують майже у 60,0 % дорослих [25]. Ожиріння і БА пов'язані між собою, оскільки як дорослі, так і діти, що страждають на ожиріння, мають у 1,9 разу вищий ризик БА [12].

За поєднання БА та ожиріння частіше трапляються тяжкий перебіг, відсутність контролю, резистентність до лікування, загострення хвороби [13, 14, 22, 27]. При цьому у хворих на БА з ожирінням спостерігається клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту, який є провідним чинником для ідентифікації фенотипів хвороби [12, 16, 31]. Виокремлено два фенотипи БА, асоційованої з ожирінням: рання атопічна та пізня без атопії [12, 16, 31], які відрізняються віком дебюту, патогенетичними механізмами, відповіддю на лікування [17, 19, 30]. Тому наше дослідження присвячено аналізу скарг, анамнезу хвороби, сезонності і тригерних предикторів загострень, клінічних симптомів, тяжкості перебігу, контролю, порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД), частоти ускладнень і якості життя у хворих на ранню та пізню БА, асоційовану з ожирінням.

Мета дослідження. Проаналізувати клініко-анамнестичні показники хворих на бронхіальну астму в поєднанні з ожирінням залежно від віку дебюту.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 195 хворих на БА. Контрольну групу сформували з 95 практично здорових осіб без наявності в анамнезі симптомів алергії й атопії. Усі обстежені попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів поділили на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: I група — 100 хворих із раннім дебютом (фенотип ранньої астми), II група — 95 хво-

рих із пізнім дебютом (фенотип пізньої астми). За статтю і віком клінічні групи вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). Діагноз БА, тяжкість перебігу визначали згідно з рекомендаціями GINA-2016 [18]. Діагностику ожиріння проводили згідно з наказом МОЗ України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» № 574 від 05.08.2009 р., рекомендаціями ВООЗ (1999) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016). Індекс маси тіла (ІМТ) від 18,0 до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ), від 25,0 до 29,9 кг/м² — як зайву (ЗМТ), ІМТ $\geq 30,0$ кг/м² — як ожиріння. Відношення обводу талії (ОТ) до обводу стегон (ОС) $>0,85$ у жінок і $>0,90$ у чоловіків, ОТ >94 см у чоловіків і >80 см у жінок трактували як вісцеральний тип ожиріння. Для оцінювання контролю БА використовували опитувальник із контролю БА Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Загальний бал обчислювали як середнє арифметичне для п'яти відповідей. Якщо середній бал $\leq 0,75$ — добрий контроль, 0,75–1,50 — частковий, $>1,50$ — немає контролю. Для оцінювання якості життя (ЯЖ) хворих на БА користувалися опитувальником Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Дослідження схвалено комісією з питань біоетики навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми. Форму розподілу досліджуваних параметрів оцінювали за допомогою тесту А. М. Колмогорова — М. В. Смирнова, за результатами якого вибрали параметричні методи статистичного опрацювання: критерій χ^2 К. Пірсона для оцінювання якісних показників і критерій Р. Фішера — для кількісних показників. Усі тести двосторонні, значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Основні клінічні характеристики обстежених паціє-

ентів із БА та ожирінням (вік, стать, тривалість хвороби, обтяжена спадковість, професійні шкідливості), аналіз зв'язку загострень БА з сезонними чинниками та неспецифічними тригерами залежно від віку дебюту наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих і тригерів загострень у хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від віку дебюту

Показники	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		p	F/χ ²
	n	%	n	%		
Вік, роки	45,6 ± 1,62		47,2 ± 1,76		0,51	0,44
Стать, n/(%)	ж	70 (70 %)	57 (60 %)		0,14	2,15
	ч	30 (30 %)	38 (40 %)			
Вік дебюту, роки	9,3 ± 0,38		30,0 ± 1,42		0,001	208,8
Тривалість БА, роки	36,3 ± 1,73		17,1 ± 1,08		0,001	86,8
ІМТ, кг/м ²	34,2 ± 0,36		33,9 ± 0,38		0,22	0,64
	n	%	n	%		
Обтяжена спадковість	41	41	30	31,6	0,17	1,87
Професійні шкідливості	1	1	37	38,9	0,001	44,7
Сезонність загострень						
період цвітіння рослин;	57	57,0	27	28,4	0,001	16,2
холодна пора року	53	53,0	86	90,5	0,001	33,5
Метеочутливість	55	55,0	44	46,3	0,23	1,47
ГРВІ	54	54,0	66	69,5	0,026	4,93
Фізичні навантаження	32	32,0	48	50,5	0,009	6,91
Стресові чинники	53	53,0	44	46,3	0,32	1,01
Поєднання чинників	67	67,0	77,0	81,1	0,026	4,98

Як бачимо з табл. 1, хворі на БА з ожирінням із раннім і пізнім дебютом хвороби не відрізнялися за віком, статтю, обтяженою спадковістю й ІМТ (усі $p > 0,05$). Пацієнти з раннім дебютом БА з ожирінням (у молодшому віці), хворіли довше порівняно з хворими із пізнім дебютом БА ($p = 0,001$). Вплив професійних шкідливостей фіксували вірогідно частіше за пізнього дебюту ($p = 0,001$).

Аналіз зв'язку загострень БА з сезонними чинниками та неспецифічними тригерами залежно від віку дебюту показав, що у хворих на ранню БА з ожирінням симптоми загострення удвічі частіше були пов'язані з періодом цвітіння рослин, ніж у хворих на пізню БА ($p = 0,001$). При цьому у 90,5 % пацієнтів із пізньою БА фіксували загострення у холодну пору року, що в 1,7 разу частіше, ніж у хворих на ранню БА ($p = 0,001$). Залежність загострень від зміни погодних умов та впливу стресових ситуацій пацієнти обох груп підтверджували з однаковою частотою

($p = 0,23$ і $p = 0,32$ відповідно). Частота гострих респіраторних вірусних інфекцій, як причина загострення, була вища у хворих на пізню БА із ожирінням ($p = 0,026$). Фізичні навантаження провокували загострення у кожного другого пацієнта із пізньою БА та у кожного третього – із ранньою ($p = 0,009$). Поєднання чинників загострення спостерігали в більшості хворих обох груп, проте в 1,2 разу частіше – у хворих на пізню БА ($p = 0,026$). Отже, констатовано відмінність за частотою чинників загострень у хворих на ранню й пізню БА з ожирінням. Лише метеочутливість і стресові чинники як причини загострення БА не відрізнялися за частотою. Така причина, як цвітіння рослин, частіше асоціювалася із загостренням ранньої БА, а холодна пора року, гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичні навантаження, а також поєднання чинників частіше були причинами загострення у пацієнтів із пізньою БА.

Результати аналізу клінічних симптомів обстежених хворих залежно від віку дебюту наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Частота нападів у хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від віку дебюту

Характеристика	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		
	N	%	n	%	
Частота нападів з уживанням сальбутамолу / тиждень	0	0	0	0	
	1–2	35	35,0	4	4,2
	3–4	34	34,0	20	21,1
	5 і більше	31	31,0	71	74,7
$p = 0,001; \chi^2 = 43,9$					
Частота нападів з уживанням сальбутамолу вночі / місяць	13	13,0	6	6,3	
	1–2	29	29,0	36	37,9
	3–4	26	26,0	21	22,1
	5 і більше	32	32,0	32	33,7
$p = 0,29; \chi^2 = 3,74$					
Частота вживання сальбутамолу / день	0–1	6	6,0	0	0
	2–3	57	57,0	20	21,1
	4–5	20	20,0	20	21,1
	6 і більше	17	17,0	55	57,9
$p = 0,001; \chi^2 = 43,7$					

Хворі на пізню БА з ожирінням скаржилися на напади та потребу вживати сальбутамол п'ять разів і більше на тиждень у 2,4 разу частіше, ніж хворі з ранньою БА ($p = 0,001$). Якщо у хворих із ранньою БА частота нападів з уживанням сальбутамолу один-два, три-чотири, п'ять разів і більше на тиждень була практично однаковою, то серед хворих із пізньою БА лише 4,2 % осіб відзначали напади з частотою один-два рази на тиждень, 21,1 % – три-чотири рази на тиждень. При цьому п'ять нападів і більше на тиждень відзначали у 74,7 % хворих із пізньою БА. Частота нічних нападів з уживанням сальбутамолу не відрізнялась між групами ($p = 0,29$). Шість разів

на день і частіше використовували салбутамол у 57,9 % хворих на пізню БА з ожирінням і лише у 17,0 % хворих – на ранню БА.

Результати оцінювання скарг і показників об'єктивного обстеження хворих на БА з ожирінням залежно від віку дебюту наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Скарги й показники об'єктивного обстеження хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від віку дебюту

Скарги хворих і показники об'єктивного обстеження	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		p	χ^2
	N	%	n	%		
Кашель						
немає	41	41,0	20	21,1	0,001	16,7
сухий	41	41,0	34	35,8		
із мокротинням	18	18,0	41	43,2		
Задишка						
немає	6	6,0	7	7,4	0,83	0,89
у спокої	11	11,0	9	9,5		
незначне навантаження	48	48,0	50	52,6		
значне навантаження	35	35,0	29	30,5		
Загальна слабкість, втомлюваність						
немає	12	12,0	18	18,9	0,18	1,81
є	88	88,0	77	81,1		
Посилене серцебиття						
немає	44	44,0	23	24,2	0,004	8,46
є	56	56,0	72	75,8		
Біль голови						
немає	76	76,0	87	90,8	0,001	18,7
є	24	24,0	8	9,2		
Печія						
немає	33	33,0	11	11,6	0,001	12,8
є	67	67,0	84	88,4		
Порушення сну, безсоння						
немає	46	46,0	51	53,7	0,32	9
є	54	54,0	44	46,3		
Об'єктивні показники:						
Хрипи						
немає	29	29,0	27	28,4	0,89	0,23
сухі	40	40,0	41	43,2		
вологі	31	31,0	27	28,4		
Емфізема						
немає	77	77,0	87	91,6	0,05	7,75
є	23	23,0	8	8,4		

Крім типових астматичних нападів обстежені пацієнти скаржилися на кашель, задишку, загальну втомлюваність, серцебиття, біль голови, печію, порушення сну. Під час об'єктивного огляду виявляли

сухі й вологі хрипи, ознаки емфіземи легень. Як бачимо з табл. 3, кашель був у 59 % хворих на ранню БА з ожирінням та у 79 % хворих на пізню БА ($p = 0,001$; $\chi^2 = 16,7$). Кашель із виділенням мокротиння у 2,4 рази частіше фіксували у хворих на пізню БА з ожирінням, ніж у хворих на ранню БА, а сухий – приблизно з однаковою частотою. Частота скарг на задишку, загальну слабкість і втомлюваність між хворими обох груп не відрізнялась (усі $p > 0,05$). Аналізували вираженість задишки залежно від фізичного навантаження і зазначили відсутність відмінності між групами. Відчуття посиленого серцебиття, печія частіше траплялись у хворих на пізню БА з ожирінням. Хрипи вислуховували з однаковою частотою ($p = 0,89$). Ознаки емфіземи легень майже втричі частіше фіксували у хворих на ранню БА з ожирінням порівняно з хворими на пізню БА.

Результати аналізу тяжкості перебігу та контролю БА, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту подано в табл. 4.

Таблиця 4

Тяжкість перебігу та контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту

Перебіг	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		χ^2	p
	N	%	n	%		
Легкий, n = 13	6	6,0	7	7,4	5,076	0,079
Середній, n = 39	14	14,0	25	26,3		
Тяжкий, n = 143	80	80,0	63	66,3		
Симптоми	M ± m		M ± m		F	p
нічні	1,98 ± 0,14		2,08 ± 0,14		0,28	0,59
ранкові	2,55 ± 0,15		2,01 ± 0,13		7,21	0,008
обмеження активності	2,04 ± 0,13		1,89 ± 0,13		0,65	0,42
задишка	2,04 ± 0,13		2,01 ± 0,12		0,029	0,87
утруднене дихання	2,08 ± 0,14		1,97 ± 0,11		0,39	0,53
Загальна оцінка	2,14 ± 0,11		1,99 ± 0,11		0,97	0,33
Контроль	N	%	n	%	χ^2	p
повний, n = 17	12	12,0	5	5,3	2,78	0,25
частковий, n = 69	34	34,0	35	36,8		
немає, n = 109	54	54,0	55	57,9		

Серед обстежених 195 хворих на БА з ожирінням було лише 13 із легким перебігом (6,7 %), 39 – із перебігом середньої тяжкості (20 %), 143 – із тяжким (73,3 %). Не виявлено вірогідної відмінності за тяжкістю перебігу БА між групами обстежених ($p = 0,079$). Частота нічних симптомів, обмеження повсякденної активності, задишка, утруднене дихання вірогідно не відрізнялись залежно від віку дебюту (усі $p > 0,05$). Частота ранкових симптомів була вірогідно вищою у хворих на БА з раннім дебютом ($p = 0,008$) порів-

няно з хворими з пізнім дебютом. Загальна оцінка симптомів, частота контрольованого, частково контрольованого та неконтрольованого перебігу не відрізнялись залежно від віку дебюту.

Результати дослідження ФЗД з використанням бронходилатаційного тесту у хворих на БА, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від віку дебюту

Показники	Ранній дебют, n = 100	Пізній дебют, n = 95	p	F
ОФВ ₁ , %	52,7 ± 1,18	54,4 ± 1,47	0,37	0,81
ФЖЄЛ, %	75,2 ± 1,49	77,4 ± 1,68	0,34	0,91
Δ ОФВ ₁ , %	14,9 ± 0,32	13,2 ± 0,40	0,001	10,6
ОФВ ₁ /ЖЄЛ	59,8 ± 1,10	53,2 ± 1,70	0,36	0,95

Примітки: ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

Показники ФЗД (ОФВ₁, ФЖЄЛ, індекс Р. Тіффно) у хворих на БА з ожирінням не відрізнялись залежно від віку дебюту. Оборотноість бронхіальної обструкції була вірогідно нижчою у хворих на пізню БА, ніж у хворих із ранньою БА ($p = 0,001$). Імовірно, що за наявності пізньої БА з ожирінням порушення прохідності дихальних шляхів поєднується із ремоделиванням дрібних дихальних шляхів, підтвердженням чого і є нижча оборотноість бронхіальної обструкції [17, 22, 24].

Результати аналізу частоти загострень БА та потреби вживати системні глюкокортикоїди упродовж року, а також пневмоній у анамнезі у хворих на БА, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту подано в табл. 6.

Таблиця 6

Частота ускладнень бронхіальної астми з ожирінням залежно від віку дебюту

Дебют	Клінічні параметри				p	χ ²
	Потреба у застосуванні системних стероїдів тричі або більше на рік					
	N	%				
Ранній: так	99	99			0,001	91,9
ні	1	1				
Пізній: так	33	34,7				
ні	62	65,3				
	Кількість епізодів загострення за попередній рік					
	до 2		3 і більше		p	χ ²
	n	%	n	%		
Ранній: так	34	34	54	54	0,03	6,98
ні	12	12				
Пізній: так	47	49,5	44	46,3		
ні	4	4,2				
	Гостра пневмонія в анамнезі				p	χ ²
	N	%				
Ранній: так	53	53			0,39	1,01
ні	47	47,8				
Пізній: так	44	46,3				
ні	51	53,7				

Як бачимо з табл. 6, потреба у застосуванні системних глюкокортикоїдів тричі на рік і більше виникає в 2,9 рази частіше у хворих на ранню БА з ожирінням, ніж у хворих із пізньою БА ($p = 0,001$). Епізоди загострення двічі на рік були в кожного другого пацієнта із пізньою БА та у кожного третього із ранньою БА, а загострення тричі на рік й більше частіше траплялися у хворих на ранню БА з ожирінням. Діагноз пневмонії в анамнезі реєстрували з однаковою частотою у хворих на ранню і пізню БА з ожирінням ($p = 0,39$).

Результати дослідження якості життя (ЯЖ) за опитувальником AQLQ наведено в табл. 7.

Таблиця 7

Якість життя хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від віку дебюту

	Ранній дебют, n = 100	Пізній дебют, n = 95	F	p
Симптоми	5,3 ± 0,11	3,9 ± 0,10	88,2	0,001
Емоційний стан	5,5 ± 0,13	3,8 ± 0,10	103,1	0,001
Зовнішні подразники	5,4 ± 0,12	3,9 ± 0,11	91,6	0,001
Обмеження активності	5,5 ± 0,13	3,8 ± 0,09	103,6	0,001
Загальна оцінка	5,4 ± 0,11	3,8 ± 0,09	123,1	0,001

Порівняння показників ЯЖ у хворих на БА з ожирінням показало зниження їх як за раннього, так і за пізнього дебюту проти розрахункового максимуму (7 балів). Пацієнти обох груп підтвердили наявність симптомів захворювання, порушення емоційного стану, вплив зовнішніх подразників, обмеження активності. Всі показники та сумарна оцінка ЯЖ у хворих на пізню БА були вірогідно нижчі, ніж у хворих на ранню БА.

Результати численних досліджень переконливо доводять обтяжливий вплив ожиріння на перебіг БА. Відомо, що за поєднання БА й ожиріння частіше фіксують тяжкий перебіг, низький показник контролю симптомів, резистентність до лікування, шпиталізації через загострення БА, зниження якості життя [13, 15, 22, 27]. Проте деякі розвідки демонструють відсутність зв'язку між ожирінням і тяжкістю перебігу БА, ФЗД та контролем БА [20], що пояснюється гетерогенністю БА. Ранні дослідження були зосереджені на вивченні ожиріння як чинника, що може призводити до виникнення БА та обтяжувати її перебіг [11, 12, 26]. Це уможливило з'ясувати, що БА, пов'язана з ожирінням, є виявом численних порушень, спричинених ожирінням, які впливають на різні шляхи патогенезу БА.

На думку А. Е. Dixon і співавторів, усі фенотипи БА, розпізнані у хворих із НМТ, суттєво змінюються через ожиріння, а також de novo виникають унікаль-

ні для фенотипу ожиріння [10]. Тому суперечливі результати щодо клінічного перебігу БА, асоційованої з ожирінням, можна пояснити гетерогенністю захворювання, що включає специфічні фенотипи, зумовлені певними генетичними чинниками, різними віком дебюту й патофізіологічними механізмами [1, 5, 12, 24, 27, 28], які тепер починають активно вивчати. БА з раннім початком більшою мірою пов'язана з генетичними чинниками, атопією, а БА з пізнім дебютом – із впливом довкілля, неатопічним механізмом наростання тяжкості, більшим поширенням серед жінок, гіршим контролем, зниженою відповіддю на базисне лікування [19, 21, 29]. Якщо гетерогенності БА без урахування маси тіла надавалося важливого значення упродовж тривалого часу, то БА, асоційованій із ожирінням, присвячено лише поодинокі дослідження. F. Holguin зі співавторами, одними з перших виокремили два фенотипи БА, асоційованої з ожирінням, із раннім дебютом у віці до 12 років та з пізнім у віці 12 років і більше [17].

Позаяк ця проблема в Україні не вивчена, ми проаналізували анамнестичні, клінічні та функційні характеристики у хворих на БА, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту. Це уможливило розпізнати спільні й відмінні ознаки за раннього та пізнього дебюту хвороби. Серед хворих на БА з ожирінням і різним віком дебюту не було відмінностей за віком, статтю, ІМТ, частотою обтяженого алергоанамнезу (виявлено тенденцію до більшої частоти обтяженої спадковості у хворих на ранню БА). Тривалість захворювання у хворих на ранню БА була більша, ніж у хворих на пізню БА. F. Holguin зі співавторами повідомляли про зв'язок між тривалістю БА та ІМТ у хворих на ранню БА з ожирінням, а не у хворих із пізнім дебютом [17]. Вплив професійних шкідливостей частіше фіксували у хворих на пізню БА з ожирінням порівняно із хворими на ранню БА. Водночас констатовано відмінність за частотою чинників загострень у хворих на ранню та пізню БА з ожирінням, лише метеочутливість і стресові чинники не відрізнялись за частотою. Цвітіння рослин частіше було асоційоване із загостренням ранньої БА, а холодна пора року, гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичні навантаження, поєднання чинників – пізньої БА. Це перегукується з результатами досліджень, які продемонстрували, що БА з раннім початком більше пов'язана з атопією, а БА з пізнім початком – із чинниками довкілля, у тому числі професійними [21, 29]. D. J. Tan зі співавторами також показали, що атопія та сімейний анамнез були більш поширені серед хворих на БА з раннім початком [29], проте в нашому дослідженні частота обтяженої спадковості була вища серед хворих на ранню БА як тенденція.

Ранкові симптоми фіксували вірогідно частіше у хворих на БА з раннім дебютом, ніж у хворих на БА із пізнім дебютом, що порівнянно з інформацією D. J. Tan та співавторів, які показали, що у хворих на БА з раннім початком поряд із частішими симптома-

ми атопії траплялося більше нападів БА [30]. Поширеність тяжкої астми серед хворих на БА із раннім і пізнім дебютом порівнянна, і загалом було мало фенотипних відмінностей між хворими на тяжку БА залежно від віку дебюту. Зокрема, у дослідженні D. J. Tan і співавторів [29] тяжкість БА та показник контролю симптомів істотно не відрізнялися між групами з раннім і пізнім дебютом БА, тоді як E. J. Vaan і співавтори [6] наголошували на тому, що пацієнти з пізнім початком частіше мали неконтрольовану БА.

Показники ФЗД (ОФV₁, ФЖСЛ та індекс Р. Тіффно) між обстеженими групами не відрізнялись, але оборотність бронхіальної обструкції була вірогідно нижча у хворих із пізньою БА, ніж у хворих із ранньою БА. Наші результати відрізняються від отриманих F. Holguin зі співавторами, оскільки вони виявили, що пацієнти з ожирінням і раннім початком БА мали більш виражену обструкцію дихальних шляхів та гіперреактивність бронхів, ніж пацієнти з пізнім початком БА [17]. Проте хворі на БА з пізнім початком хвороби частіше мали більшу обструкцію повітряного потоку, ніж хворі на БА з раннім початком [30]. J. Li зі співавторами [21] демонструють відмінність ранньої і пізньої БА в тому, що показники спірометрії були нижчі у хворих на пізню БА порівняно з ранньою БА.

Згідно з нашими результатами, загострення БА три епізоди і більше на рік, а також потреба у застосуванні системних глюкокортикоїдів частіше виникали у хворих на ранню БА із ожирінням, ніж у хворих на пізню БА, а частота пневмоній в анамнезі хворих не відрізнялася залежно від віку дебюту. Це порівнянно з результатами F. Holguin та співавторів [17], які показали більшу частоту загострень із застосуванням пероральних стероїдів, шпиталізації за попередній рік у хворих на ранню БА з ожирінням порівняно із хворими на пізню БА.

Аналіз клініко-анамнестичних характеристик, тяжкості перебігу, контролю хвороби та ЯЖ хворих на БА, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту уможливив виокремити спільні й відмінні ознаки за раннього та пізнього дебюту.

Висновки. Констатовано відсутність відмінностей між хворими на бронхіальну астму з різним віком дебюту за віком, статтю, індексом маси тіла, частотою обтяженого алергоанамнезу; за метеочутливістю і стресовими чинниками як причин загострення бронхіальної астми, задишки, скарг на загальну втомлюваність і порушення сну; за тяжкістю перебігу, рівнем контролю симптомів, показниками функції зовнішнього дихання, частотою пневмоній у анамнезі.

Відмінні риси фенотипу ранньої бронхіальної астми з ожирінням щодо бронхіальної астми з пізнім дебютом: більша тривалість хвороби; цвітіння рослин частіше провокувало загострення; частіші ранкові симптоми, загострення та відповідно потреба вживати системні глюкокортикоїди.

Відмінні ознаки пізньої бронхіальної астми з ожирінням щодо пізньої бронхіальної астми: частіше

відзначали вплив професійних шкідливостей, холодної пори року, гострих респіраторних вірусних інфекцій, фізичних навантажень, поєднання чинників як тригерів загострення; денні напади із потребою

вживати сальбутамол; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижча оборотність бронхіальної обструкції та гірші показники якості життя.

Список літератури

- Agondi RC, Andrade MC, Takejima P, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Atopy is associated with age at asthma onset in elderly patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):865-871. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.028>
- Akuthota P, Busse WW. How Sex and age of asthma onset influence difficult asthma heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3407-3408. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.041>
- Asthma data, statistics and surveillance [Internet]; 2021. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data/htm. Accessed November 9, 2023.
- Asthma Stats - asthma and obesity [Internet]; 2021 Available from: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/percentage_people_asthma_obese.pdf. Accessed January 17, 2022.
- Azim A, Freeman A, Lavenu A, Mistry H, Haitchi HM, Newell C et al. New perspectives on difficult asthma; sex and age of asthma-onset based phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3396-3406.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.053>
- Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(7):1825-1834.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.019>
- Back EJ, Jung HU, Ha TW, Kim DJ, Lim JE, Kim HK et al. Genome-Wide interaction study of late-onset asthma with seven environmental factors using a structured linear mixed model in Europeans. *Front Genet.* 2022;13:765502. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.765502>
- Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, Annesi-Maesano I, Baiz N, von Berg A et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. *Eur Respir J.* 2018;52(3):1800504. <https://doi.org/10.1183/13993003.00504-2018>
- Crossan K, Sheer AJ. Surgical options in the treatment of severe obesity. 2023 Feb 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
- Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of Asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016;54(5):601-608. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0017PS>
- Fainardi V, Passadore L, Labate M, Pisi G, Esposito S. An overview of the obese-asthma phenotype in children. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):636. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020636>
- Farzan S, Coyle T, Coscia G, Rebaza A, Santiago M. Clinical characteristics and management strategies for adult obese asthma patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:673-689. <https://doi.org/10.2147/JAA.S285738>
- Fitzpatrick AM, Mutic AD, Mohammad AF, Stephenson ST, Grunwell JR. Obesity is associated with sustained symptomatology and unique inflammatory features in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(3):815-826.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.020>
- Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(2):123-130. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339>
- Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, obesity, and lung function in children and adults-a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):570-581. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.010>
- Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, Barranco P, Olaguibel JM. Obesity and asthma: Key clinical questions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(4):262-271. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0316>
- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1486-1493. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.036>
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2016. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2016-GINA.pdf> <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf> + 2016
- Ilmarinen P, Vähätalo I, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in clinical phenotypes of adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(9):3503-3505. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.057>
- Jiang D, Wang L, Ding M, Bai C, Zhu X, Chen O. Association between Body Mass Index Status and Childhood Asthma Control. *Child Obes.* 2020;16(4):274-280. <https://doi.org/10.1089/chi.2020.0029>
- Li J, Ye L, She J, Song Y. Clinical differences between early- and late-onset asthma: a population-based cross-sectional study. *Can Respir J.* 2021;2021:8886520. <https://doi.org/10.1155/2021/8886520>
- Lugogo N, Francisco D, Addison KJ, Manne A, Pederson W, Ingram JL et al. Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):918-926. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.028>
- Miethe S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):685-693. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.011>
- Mohan A, Grace J, Wang BR, Lugogo N. The effects of obesity in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(10):49. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0877-z>
- Noncommunicable diseases: risk factors. In: Global Health Observatory [website]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/noncommunicable-diseases-risk-factors>).
- Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-1179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
- Ross MK, Romero T, Sim MS, Szilagyi PG. Obese- and allergic-related asthma phenotypes among children across the United States. *J Asthma.* 2019;56(5):512-521. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1466317>
- Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP et al. Asthma clinical research network. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One.* 2012;7(5):e36631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>

29. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Burgess JA, Johns DP, Lowe AJ et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. *Thorax*. 2016;71(11):981-987. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-208183>
30. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(1):109-123. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1000311>
31. Vezir E, Civelek E, Dibek Misirlioglu E, Toyran M, Capanoglu M, Karakus E et al. Effects of obesity on airway and systemic inflammation in asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(8):679-689. <https://doi.org/10.1159/000513809>
32. Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051175>

Стаття надійшла до редакції журналу 16.11.2023 р.

Конфлікт інтересів.

Авторка цієї статті стверджує, що конфлікту інтересів немає.

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму, асоційовану з ожирінням, залежно від віку дебюту

В. В. Качковська

Вступ. Згідно з результатами попередніх досліджень, виокремлено два основні фенотипи бронхіальної астми (БА), асоційованої з ожирінням: рання атопічна та пізня без атопії, які відрізняються віком дебюту, патогенетичними механізмами виникнення, відповіддю на базисне лікування.

Мета. Проаналізувати клініко-анамнестичні показники хворих на бронхіальну астму у поєднанні з ожирінням залежно від віку дебюту.

Матеріали й методи. Обстежено 195 хворих на БА та 95 практично здорових осіб. Пацієнтів поділено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: I група – 100 хворих із раннім дебютом, II група – 95 хворих із пізнім дебютом. Для оцінювання контролю БА використовували опитувальник ACQ-5, а для оцінювання якості життя – AQLQ. Дослідження схвалила локальна комісія з питань біоетики.

Результати. Серед хворих на БА з ожирінням із раннім і пізнім дебютом не фіксували вірогідних відмінностей за віком, статтю, індексом маси тіла, частотою обтяженого алергоанамнезу; за метеочутливістю і стресовими чинниками як предикторами загострення БА, задишки, скарг на загальну втомлюваність та порушення сну; за тяжкістю перебігу, рівнем контролю симптомів, показниками функції зовнішнього дихання, частотою пневмоній у анамнезі (всі $p > 0,05$). Проте рання БА тривала достовірно довше; цвітіння рослин частіше провокувало загострення; виявлено вищу частоту ранкових симптомів, загострень та частішу потребу вживати системні глюкокортикоїди. У хворих із пізньою БА частіше констатували вплив професійних шкідливостей, холодної пори року, гострих респіраторних вірусних інфекцій, фізичних навантажень, поєднання чинників як причин загострення; денні напади із потребою вживати сальбутамол; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижчу оборотність бронхіальної обструкції та гірші показники якості життя.

Висновки. У хворих на бронхіальну астму із раннім і пізнім дебютом визначено низку відмінностей: для фенотипу ранньої бронхіальної астми з ожирінням порівняно з бронхіальною астмою з пізнім дебютом виявлено більшу тривалість захворювання; цвітіння рослин частіше провокувало загострення; вища частота ранкових симптомів, загострень та частіша потреба вживати системні глюкокортикоїди.

Визначено також відмінні особливості пізньої бронхіальної астми з ожирінням щодо пізньої бронхіальної астми: частіший вплив професійних шкідливостей, холодної пори року, гострих респіраторних вірусних інфекцій, фізичних навантажень, поєднання чинників як предикторів загострення; денні напади із потребою вживати сальбутамол; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижча оборотність бронхіальної обструкції та гірші показники якості життя.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, дебют, тригери, симптоми, перебіг, контроль.

Clinical Characteristics of Patients with Obesity Associated with Bronchial Asthma, Depending on the Age of Onset

V. Kachkovska

Introduction. Previous studies have identified two primary phenotypes of bronchial asthma (BA) associated with obesity: early atopic and late without atopy. These phenotypes differ in age of onset, pathogenic mechanisms of development, and response to basic treatment.

The aim of the study To analyze clinical and anamnestic data of patients with bronchial asthma in accompanied with obesity, focusing on the age of onset.

Material and methods. A cohort of 195 patients with obesity associated bronchial asthma were examined. The obtained results were compared with the database of similar indexes of a control group consisted of 95 healthy individuals without allergies or atopy symptoms in their histories. All patients participating in the study signed an informed consent agreement. The patients were subdivided into two clinical groups based on the BA onset age. Group I included 100 patients with early-onset BA (early asthma phenotype), while group II comprised of 95 patients with late-onset BA (late asthma phenotype). Analysis showed that there were no significant differences in gender and age between the clinical groups ($p > 0.05$). The diagnosis of BA and the severity of the course were established according to the recommendations of GINA-2016 and its subsequent versions. ACQ-5 questionnaire was used to assess BA control. AQLQ was used to assess the quality of life of BA patients. The study was approved by the Bioethics Commission of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

Results. No significant differences ($p > 0.05$) were detected in age, sex, burdened heredity, and bone/muscle indexes between patients with obesity associated BA regarding the onset of the disease. However, patients with early-onset BA had longer disease duration compared with late-onset BA ($p = 0.001$). It was also revealed a certain correlation between asthma flare-ups and seasonal and non-specific triggers depending on the age of onset. Namely, patients with early-onset obesity associated BA experienced exacerbation symptoms twice as often during the flowering period of plants, compared to those with late-onset asthma ($p = 0.001$). Among the patients with BA, 90.5 % of those with late-stage BA experienced more frequent exacerbations during the cold season compared to patients with early-stage BA. This difference was statistically significant ($p = 0.001$) with the frequency being 1.7 times higher. Additionally, physical activity triggered exacerbations in every second patient with late-stage BA, while the same was observed in every third patient with early-stage BA ($p = 0.009$). It was also revealed that patients with late onset BA experienced attacks requiring the use of salbutamol 2.4 times more often than those with early onset BA ($p = 0.001$). This observation included a higher needs of salbutamol administration during the daytime ($p = 0.001$). What concerns patients complaints and examination data, it was revealed that the incidence of shortness of breath, general weakness, and fatigue were similar between both group patients, while productive cough was 2.4 times more likely to occur in patients with late BA. No significant differences were detected in the indices of asthma control, as measured by the ACQ-5 questionnaire, and pulmonary function between both group patients. However the reversibility of bronchial obstruction was lower in patients with BA late-onset of ($p = 0.001$).

Conclusions. Based on the accomplished analysis of clinical and functional data it was revealed significant differences between the early and late-onset phenotypes of patients with obesity associated bronchial asthma. In particular, patients with early-onset BA have longer disease duration, experience exacerbation due to plant flowering, exhibit more frequent morning symptoms and exacerbations, and require more intense systemic glucocorticoids administration. Distinctive features of late-onset bronchial asthma included occupational hazards, the cold season acute respiratory viral infections, physical exertion, and combination of the above factors more oftenly caused exacerbation. Daytime symptoms with the need to take salbutamol, cough (including sputum), lower reversibility of bronchial obstruction, and indices of a lower quality of life were also characteristic for the late-onset obesity associated bronchial asthma patients.

Keywords: bronchial asthma, obesity, debut, triggers, symptoms, course, control.

Відомости про авторку

Качковська Владислава Володимирівна; Сумський державний університет, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини (40000, м. Суми, вул. Харківська, 116); кандидатка медичних наук, доцентка; +38(099)482-95-67; vladys_dytko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>



Т. В. Телєгіна, О. М. Зінчук

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування

Вступ. Лептоспіроз – гостра бактерійна інфекційна хвороба, яку вважають одним із найпоширеніших зоонозів у світі [17]. У багатьох країнах недуга має ендемічний характер [4, 6, 19]. В Україні лептоспіроз реєструють в усіх областях, і він посідає перше місце серед природно-осередкових хвороб [1].

Патогенез лептоспірозу має мультифакторний характер, однак ураження судин у хворих із лептоспірозом є основним у патогенезі системного ураження багатьох органів та систем, передусім нирок. Первинним локусом ураження судин є ушкодження клітинних мембран, зумовлене невідомим чинником, імовірно, лептоспірозним білком і/або токсичним клітинним компонентом. Таке ушкодження клітинної мембрани призводить до втрати судинної цілісності, ішемії та некрозу, відтак настає ураження органів та їхня дисфункція [7].

Ендотеліальні клітини вистилають просвіт усіх судин тіла, від серця до капілярів, і їх можна розглядати як унікальний компонент, що підтримує гомеостаз серцево-судинної системи завдяки ендокринним, паракринним і аутокринним функціям. Найбільше вивчено ендотеліальну регуляцію судинного тону, яка здійснюється через баланс між активністю ендотеліальних медіаторів із судинорозширювальною дією (наприклад, оксид азоту, простагліциклін та епоксіекозатрієнова кислота) і судинозвужувальним ефектом (наприклад, ендотелін-1 (ЕТ-1), тромбоксан A_2 й ангіотензин II) [16]. Ендотелій регулює не лише кровоплин, а й проникність судин, адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, проліферацію гладеньком'язових клітин, імунну та запальну реакцію, тромбозні процеси, ангіогенез. Механізми, задіяні в ендотеліальній регуляції цих процесів, є складними, охоплюють сотні медіаторів. Їхня злагоджена гармонізована взаємодія, що включає неушкоджений ендотелій, є важливою ланкою безперебійного функціонування всіх систем організму [5].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – системний патологічний стан ендотелію, що визначається як дисбаланс між судинорозширювальними та судинозвужувальними речовинами, які продукує ендотелій [10].

Порушення функцій ендотелію є одним із ранніх і важливих компонентів патогенезу багатьох хвороб. Серед головних механізмів у їхньому патогенезі – порушення структури та функцій ендотелію нирок. Нирки більше ніж інші органи залежать від функційного стану ендотелію капілярів, позаяк в основі функції нирок є капілярна фільтрація. Ендотеліальні клітини нирок і капілярів клубочків продукують колонієстимулювальний чинник і чинник активації тромбоцитів та фібробластів, мають мембранні рецептори до імуноглобулінів. Ушкодження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляційні зв'язки, як наслідок виникає дисбаланс активних судинних медіаторів, змінюється антитромбогенна активність судинної стінки [12]. Саме з урахуванням факту ураження нирок у всіх пацієнтів із лептоспірозом ЕД чинить визначальний вплив на патологічний процес цієї недуги [11].

У літературі подибуємо поодинокі відомості про концентрацію ЕТ-1 із різними інфекційними хворобами. Зокрема, у 194 хворих на Covid-19 визначали концентрацію ЕТ-1 у плазмі. Це дослідження продемонструвало, що на час шпиталізації концентрація ЕТ-1 була значно вищою у хворих, які потім померли (2,09 [1,66–3,15]), або у хворих із гострим ушкодженням нирок (1,70 [1,07–2,36]) чи ураженням міокарда (1,50 [0,92–2,28]) порівняно з хворими з неускладненою інфекцією (1,00 [0,61–1,57], $p \leq 0,01$) [2].

Доведено, що слабка концентрація ЕТ-1 має судинорозширювальний ефект завдяки зв'язуванню з ET_B -рецепторами ендотелію. Однак сильна концентрація ЕТ-1 спричинює його зв'язування з ET_A -рецепторами гладеньком'язових клітин і значне звуження судин. Із підвищенням концентрації

ЕТ-1 настає спазм і ушкодження судин, підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра та запалення [3]. У хворих на сепсис констатують підвищення концентрації ЕТ-1 у плазмі крові, що корелює з нирковою дисфункцією і тяжкістю перебігу хвороби [14].

Про ЕД у хворих із лептоспірозом повідомляється в самотніх дослідженнях, де, зокрема, наводиться інформація про виникнення рідкісного синдрому задньої оборотної енцефалопатії. Механізм виникнення цього синдрому вивчений лише частково та, на думку науковців, асоційований із ЕД і порушенням мозкової авторегуляції. Він є наслідком імуноопосередкованого ушкодження ендотелію капілярів із підвищенням артеріального тиску, що клінічно виявляється цефалгією, погіршенням зору, судомним синдромом і психічними розладами [18].

ЕД є однією з основних ланок патогенезу багатьох небезпечних хвороб, у тому числі інфекційних. Тому розроблення і стандартизація методів оцінювання дисбалансу ендотелію судин у хворих із лептоспірозом є важливим завданням, а показники ЕД можуть стати незамінним інструментом для прогнозування тяжкості перебігу хвороби. Оцінювання ЕД, що базується на визначенні основних маркерів ушкодження, таких як ЕТ-1, і враховує отримані результати інших біохімічних та імунологічних досліджень, забезпечить комплексний і системний підхід до діагностики й лікування хвороби.

Ми проаналізували наукові джерела і не знайшли праць щодо визначення кількісного вмісту ЕТ-1 у пацієнтів із лептоспірозом. Це питання вивчене недостатньо. У нашому дослідженні з'ясовуємо показник ЕТ-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та його зміну під впливом семиденного лікування.

Мета дослідження. Дослідити показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю перебігу лептоспірозу та їхні зміни під впливом семиденного лікування.

Матеріали, дизайн і методи дослідження. У проспективне дослідження після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, у рандомізований спосіб включено 43 хворих на лептоспіроз (40 чоловіків (93,0 %) і 3 жінки (7,0 %) віком від 23 до 84 років (середній вік $52,3 \pm 15,7$ року) (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 905 від 28.12.2015 р. «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації», що лікувалися у стаціонарі комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради (КНП ЛОР) «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» у 2016–2020 рр.

Усіх хворих за критеріями тяжкості перебігу лептоспірозу (розділ II, пункт 2, «Критерії, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних хвороб, які підлягають реєстрації», зареєстро-

вані в Міністерстві юстиції України 12 березня 2016 р. за № 379/28509, затвержені наказом Міністерства охорони здоров'я України 28.12.2015 р. № 905) стратифіковано на дві групи: у першій – 21 хворий із середньотяжким перебігом лептоспірозу, у другій – 22 хворих із тяжким перебігом. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців, зіставлених за віком і статтю з досліджуваними групами.

Показник ЕТ-1 у сироватці крові пацієнтів на перший день шпиталізації та через сім днів від початку лікування у стаціонарі визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) за принципом сендвіч-ІФА із застосуванням тест-системи Elabscience Human Endothelin 1 ELISA Kit відповідно до інструкції виробника. Мікропланшет для ІФА, наданий у цьому наборі, попередньо покривали антитілами, специфічними до людського ЕТ-1. Стандарти (шість стандартних зразків з відомою концентрацією ЕТ-1), контрольні зразки (К+ і К-), а також зразки сироватки крові пацієнтів додавали у лунки планшета для мікро-ІФА та інкубували за температури $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 60 хв для сполучення зі специфічним антитілом. Потім до кожної лунки мікропланшета послідовно додавали біотинові антитіла для виявлення ЕТ-1 і кон'югат авідину-пероксидази хрому та інкубували за температури $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 хв. Після кожної інкубації вільні компоненти змивали. Розчин субстрату додавали в кожну лунку. Реакцію «фермент–субстрат» припиняли додаванням стопроценту. Результати реакції визначали вимірюванням оптичної густини; її вимірювали спектрофотометрично із довжиною хвилі $450\text{ нм} \pm 2\text{ нм}$ за допомогою імуноферментного аналізатора BioRad. Кількісні показники концентрації ЕТ-1 у зразках сироватки крові хворих визначали згідно з інструкцією, застосовуючи графік стандартів.

Специфічна лабораторна діагностика лептоспірозу охоплювала дослідження крові в реакції мікроаглютинації (РМА), що полягала у виявленні специфічних антитіл до збудника лептоспірозу з визначенням титру та серогрупи *Leptospira (L.) interrogans* з набором еталонних культур лептоспір. Використовували культури 13 сероварів: *L. icterohaemorrhagiae*, *L. javanica*, *L. canicola*, *L. autumnalis*, *L. australis*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa*, *L. bataviae*, *L. tarassovi*, *L. hebdomadis*, *L. pyrogenes*, *L. ballum*, *L. cynopteri*. Сироватку крові хворих інактивували за температури $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ упродовж 30 хв і розводили фізіологічним розчином, починали з 1:100 і доводили розведення сироватки крові до титру 1:25600. Далі сироватку вносили до кожної лунки полістиролової пластини й додавали по одній краплі однієї з культур діагностичного набору штамів лептоспір. Контролем слугувала суміш культури лептоспір із фізіологічним розчином у співвідношенні 1:1, що вносили в окремий ряд полістиролової пластини. Пластину закривали зверху для захисту від висихання і поміщали в термостат. Інкубували за температури $+37\text{ }^{\circ}\text{C}$ упродовж 1 год. Результати реакції оцінювали під мікроскопом. По-

зитивним результатом у РМА був за мінімального діагностичного титру антитіл 1:200 або в разі чотирикратного наростання титру антитіл у парних сироватках від хворих, обстежених у динаміці через п'ять–сім днів хвороби.

Крім цього, специфічну діагностику лептоспірозу проводили за допомогою визначення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) *L. interrogans* методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у сечі хворих із підозрою на лептоспіроз. Із першого дня шпиталізації здійснювали забір ранішньої сечі з метою виявити ДНК *L. interrogans*. Виокремлення ДНК проводили за допомогою набору «Рибо-преп 100», детекцію специфічних ДНК – методом ПЛР у реальному часі, застосовували набір АмліСенс Leptospira-FL. Результати ПЛР визначали на ампліфікаторі RotorGene-6000 за допомогою оригінального програмного забезпечення. Відбір, транспортування та підготовку проб біологічного матеріалу від хворих, а також постановку реакцій здійснювали відповідно до чинних офіційних рекомендацій («Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами»: ДСанПіН 9.9.5-153-2008, затвержені наказом Міністерства охорони здоров'я України № 26 від 24.01.2008 р., м. Київ).

Дослідження ЕТ-1, специфічну діагностику лептоспірозу здійснювали в лабораторії особливо небезпечних інфекцій Державної установи «Львівський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України» (завідувач лабораторії особливо небезпечних інфекцій канд. мед. наук О. Б. Семенишин).

У клініко-діагностичному відділі клініко-бактеріологічної лабораторії КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня» робили загальний аналіз крові з використанням гематологічного аналізатора MicroCC-18 (США). Вияви ниркової недостатності діагностували за концентрацією сечовини (за кольоровою реакцією з діцетилмонооксином) та креатиніну, за допомогою неферментативного методу, який ґрунтується на кольоровій реакції М. Яффе (M. Jaffe) в сироватці крові хворих. Концентрацію білірубину в сироватці крові визначали фотометричним методом L. Jendrassik, R.A. Cleghorn, P. Grof.

В імунологічній лабораторії КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» на перший день шпиталізації та на сьомий день лікування усім хворим із лептоспірозом здійснювали фенотипування лімфоцитів (CD4+, CD8+). Принцип методу заснований на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD4, CD8. Для цього використовували набір діагностичних тест-систем (Науково-виробнича лабораторія «Гранум»): CD4, CD8. Норма CD4+–лімфоцити 20–32 % і/або 0,15–1,15 абс. число г/л. Норма CD8+–лімфоцити 11–23 % і/або 0,08–0,83 абс.число г/л.

Абсолютні величини порівнювали з використанням критерію Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (U-test), відносні – за допомогою двостороннього критерію Р. Е. Фішера (F-критерій). Кореляційний аналіз проводили за методом Ч. Спірмена. Статистично вірогідною вважали відмінність, якщо $p < 0,05$.

Результати досліджень та їхнє обговорення. Результати визначення показника ЕТ-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз і здорових осіб контрольної групи наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Показник ендотеліну-1 периферійної крові у хворих на лептоспірози у здорових осіб контрольної групи (нг/мл; М ± m; n; p)

Час обстеження	Хворі з середньо-тяжким перебігом (перша група)	Хворі з тяжким перебігом (друга група)	Контрольна група	p
На час шпиталізації	n = 20	n = 20	n = 20	
	3,86 ± 0,38 ¹	4,23 ± 0,44 ¹	1,41 ± 0,18	p < 0,01
На сьомий день лікування	n = 15	n = 16	n = 20	
	4,95 ± 0,14 ¹	5,32 ± 0,32 ¹	1,41 ± 0,18	p < 0,01

Примітка. ¹ – p < 0,01 порівняно з контрольною групою за результатами попарного порівняння за критерієм U-test.

Виявлено вірогідно вище середнє значення показника ЕТ-1 у хворих першої групи порівняно з контрольною групою (p < 0,01). Таку ж відмінність фіксували між показниками ЕТ-1 у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу та контрольною групою (p < 0,01). Водночас не виявлено вірогідних відмінностей середнього значення показника ЕТ-1 між першою і другою групами як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування (p > 0,05).

У проспективному когортному дослідженні вивчали маркери ЕД у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, визначали концентрацію розчинного Е-селектину (soluble E-selectin – sE-selectin) і фактор Е. А. фон Віллебранда (von Willebrand factor - VWF) у плазмі крові. Констатовано значне зростання цих показників у хворих порівняно зі здоровими людьми. Концентрація VWF та sE-selectin у плазмі крові була підвищена упродовж 14 днів після початкових симптомів лептоспірозу. Концентрація sE-selectin корелювала зі смертністю, хоча й не спровокована кровотоцею [9].

Показники ЕТ-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз через сім днів від початку лікування, стратифікованих за ступенем його підвищення, наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники ендотеліну-1 периферійної крові у хворих на лептоспіроз через сім днів від початку лікування, стратифікованих за ступенем його підвищення (пг/мл; $M \pm m$; n ; $\%$; p)

Групи хворих	Кількість хворих (n)	Ендотелін крові, пг/мл		
		<5,5	5,5–6,5	>6,5
Перша група	15	86,7 %	13,3 %	0 %
Друга група	16	56,2 %	25 %	18,8 %

Примітка. $p < 0,05$ за результатами порівняння за допомогою двостороннього F-критерію.

З'ясовано, що частка хворих із концентрацією ЕТ-1 у крові понад 5,5 пг/мл на сьомий день лікування серед хворих першої групи становить 13,3 %, тоді як серед хворих другої групи – 43,8 %, що вірогідно більше порівняно з першою групою ($p < 0,05$).

Виявлено кореляцію між певними показниками гуморального, клітинного імунітету, а також деякими показниками крові хворих і вмістом ЕТ-1 із різною тяжкістю лептоспірозу як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Результати показників гуморального та клітинного імунітету, а також деяких метаболітів крові хворих із середньотяжким і тяжким перебігом лептоспірозу, у яких виявлено кореляційні закономірності з ендотеліном-1 (пг/мл; мкмоль/л; $\%$; $M \pm m$; n ; r_s ; p)

Показники, їхні референтні значення	Хворі з середньотяжким перебігом лептоспірозу, перша група (n = 21)		Хворі з тяжким перебігом лептоспірозу, друга група (n = 22)		p^1	p^2
	$M \pm m$	кореляція з ЕТ-1 (r_s)	$M \pm m$	кореляція з ЕТ-1 (r_s)		
Лейкоцити на час шпиталізації, 10^9 /л	$10,79 \pm 1,00^1$	0,535 ²	$13,45 \pm 1,30^1$	не виявлено	>0,05	<0,05
Нейтрофіли на час шпиталізації, %	$71,81 \pm 2,58^1$	0,486 ²	$76,18 \pm 4,15^1$	не виявлено	>0,05	<0,05
Нейтрофіли на сьомий день лікування, %	$67,44 \pm 3,02^1$	не виявлено	$74,95 \pm 3,42^1$	0,709 ²	>0,05	<0,05
Лімфоцити на сьомий день лікування, %	$26,22 \pm 2,60^1$	не виявлено	$20,16 \pm 2,89^1$	-0,591 ²	>0,05	<0,05
CD 4+ у перший день лікування, %	$28,89 \pm 1,20^1$	не виявлено	$27,50 \pm 0,88^1$	0,478 ²	>0,05	<0,05
Титр антитіл до лептоспір у РМА	$575,00 \pm 112,00^1$	не виявлено	$860,00 \pm 165,00^1$	0,638 ²	>0,05	<0,05
Концентрація загального білірубину крові, мкмоль/л	$139,87 \pm 32,49^1$	не виявлено	$206,92 \pm 40,19^1$	-0,714 ²	>0,05	<0,05
Концентрація креатиніну крові, мкмоль/л	$158,14 \pm 13,45^1$	не виявлено	$633,45 \pm 63,63^1$	-0,459 ²	<0,05	<0,05

Примітки: ¹ – $p < 0,05$ за результатами попарного порівняння між першою та другою групами за критерієм U-test; ² – $p < 0,05$ проведено кореляцію за методом Ч. Спірмена.

У хворих першої групи виявлено пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та кількістю лейкоцитів периферійної крові ($r_s = 0,535$, $p < 0,05$), а також пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та кількістю нейтрофілів ($r_s = 0,486$, $p < 0,05$), тоді як у хворих другої групи такої кореляції не було ($p > 0,05$). Водночас у хворих другої групи констатовано пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 на час шпиталізації та показником CD4+ ($r_s = 0,478$, $p < 0,05$). Також у групі хворих із тяжким перебігом лептоспірозу зафіксовано пряму кореляцію між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування та кількістю нейтрофілів периферійної крові ($r_s = 0,709$, $p < 0,05$), та водночас оборотну кореляцію між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування та кількістю лімфоцитів ($r_s = -0,591$, $p < 0,05$).

У хворих на лептоспіроз другої групи була пряма кореляція між концентрацією ЕТ-1 крові на сьомий день лікування і титром антитіл до лептоспір у РМА ($r_s = 0,638$, $p < 0,05$), тобто що вищий показник ЕТ-1 у крові на сьомий день лікування, то вища концентрація протилептоспірозних антитіл.

Існує кореляція між концентрацією ЕТ-1 та деякими біохімічними показниками. Так, у хворих другої групи є оборотна кореляція між показником ЕТ-1 крові на час шпиталізації і концентрацією загального білірубину крові ($r_s = -0,714$, $p < 0,05$). У цій групі виявлено оборотну кореляцію між показником ЕТ-1 крові на час шпиталізації та концентрацією креатиніну крові ($r_s = -0,459$, $p < 0,05$). У хворих першої групи такої кореляції між концентрацією ЕТ-1 крові на час шпиталізації та показниками загального білірубину й креатиніну крові не фіксували ($p > 0,05$).

Як вияв ЕД у хворих на лептоспіроз вивчали показники, що опосередковано коригуються ET-1, зокрема, молекули клітинної адгезії, такі, як молекула міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion molecule-1 - ICAM-1), молекула адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion molecule-1 - VCAM-1) та E-селектин (E-selectin), які призводять до захоплення, зв'язування та інфільтрації лейкоцитів. Мікросудинні ендотеліальні клітини мозку під впливом ET-1 посилюють експресію ICAM-1, VCAM-1 та E-selectin [13]. Цей каскад запальних подій, опосередкованих ET-1, посилює запалення та подальше передавання імунокомпетентних клітин в ушкоджену тканину [8].

Проаналізовано відмінності показника ET-1 крові хворих, показник ET-1 яких визначали двічі – на час шпиталізації і на сьомий день лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ендотеліну-1 у крові хворих на лептоспіроз під впливом семиденного лікування (пг/мл, М ± m; n; p)

Показник	Хворі з середньотяжким перебігом (перша група), n = 14		Хворі з тяжким перебігом (друга група), n = 14	
	перший день	сьомий день	перший день	сьомий день
Ендотелін, пг/мл	3,95 ± 0,51 ¹	4,96 ± 0,15	4,13 ± 0,57 ²	5,30 ± 0,36

Примітки: ¹ – $p < 0,01$ порівняно з концентрацією ET-1 на сьомий день лікування; за результатами попарного порівняння за критерієм U-test; ² – $p < 0,05$ порівняно з концентрацією ET-1 на сьомий день лікування; за результатами попарного порівняння за критерієм U-test.

З'ясовано, що у хворих першої групи під час перебування у стаціонарі спостерігали вірогідне зростання концентрації ET-1 крові – на час шпиталізації

середній показник ET-1 становив $3,95 \pm 0,51$ пг/мл, тоді як на сьомий день – $4,96 \pm 0,15$ пг/мл ($p < 0,01$).

У хворих другої групи під час перебування у стаціонарі спостерігали вагоме зростання концентрації ET-1 крові, як і в першій групі. Так, якщо на час шпиталізації середній показник ET-1 крові становив $4,13 \pm 0,57$ пг/мл, то через сім днів лікування – $5,30 \pm 0,36$ пг/мл ($p < 0,05$).

У проспективному дослідженні, що охоплювало 20 ушпиталених хворих із тяжким лептоспірозом, яких порівнювали з 10 здоровими людьми, тяжкість хвороби визначали ураженням одного чи декількох органів або смертю. Концентрацію розчинних молекул клітинної адгезії у плазмі крові, що опосередковано коригується ET-1, оцінювали на час звернення та через місяць після виписання з лікарні. Концентрація sE-selectin та розчинної молекули міжклітинної адгезії-1 (soluble intercellular adhesion molecule – sICAM-1) була значно підвищена у хворих порівняно з контролем ($p < 0,0001$) і через місяць ($p < 0,0001$) із середніми значеннями 978,0 нг/мл (міжквартильний розмах – interquartile range (IQR) 787–1164; sE-selectin) та 1021,0 нг/мл (IQR 690–1428; sICAM-1). Виявлено значне підвищення концентрації sE-selectin та sICAM-1 у пацієнтів із лептоспірозом [15].

Висновки. В обох групах як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування спостерігали вірогідно вищий показник ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Визначено, що на сьомий день лікування концентрація ендотеліну-1 була вірогідно вищою у хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, ніж у хворих із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). Виявлені закономірності свідчать про пряму кореляційну залежність інфекційного процесу у хворих на лептоспіроз між показником ендотеліну-1 і напруженістю всіх ланок імунітету. У хворих обох груп через сім днів лікування фіксували вірогідне зростання вмісту ендотеліну-1 ($p < 0,05$).

Список літератури

1. Васильєва НА, Андрейчин МА. Лептоспіроз. Тернопіль: Укрмедкнига; 2016. 275 с. (Vasilieva NA, Andreychin MA. Leptospirosis. Ternopil: Ukrmedknyha; 2016. 275 p.)
2. Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. J Mol Cell Cardiol. 2022;167:92-96. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.03.007>
3. Bouallegue A, Daou GB, Srivastava AK. Endothelin-1-induced signaling pathways in vascular smooth muscle cells. Curr Vasc Pharmacol. 2007;5(1):45-52. <https://doi.org/10.2174/15701610779317161>
4. Calvopiña M, Vásquez E, Coral-Almeida M, Romero-Alvarez D, Garcia-Bereguain MA, Orlando A. Leptospirosis: Morbidity, mortality, and spatial distribution of hospitalized cases in Ecuador. A nationwide study 2000-2020. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(5):e0010430. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010430>
5. Cerutti C, Ridley AJ. Endothelial cell-cell adhesion and signaling. Exp Cell Res. 2017;358(1):31-38. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.003>
6. Costa ACTRB, Pereira CR, Sáfiadi T, Heinemann MB, Dorneles EMS. Climate influence the human leptospirosis cases in Brazil, 2007-2019: A time series analysis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2022;116(2):124-132. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tra092>
7. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: A commented review. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2018;60:e23. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946201860023>
8. Freeman BD, Machado FS, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Endothelin-1 and its role in the pathogenesis of infectious diseases. Life Sci. 2014;118(2):110-119. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.04.021>
9. Goeijenbier M, Gasem MH, Meijers JCM, Hartskeerl RA, Ahmed A, Goris MGA et al. Markers of endothelial cell activation and immune activation are increased in patients with severe leptospirosis and associated with disease severity. J Infect. 2015;71(4):437-446. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.05.016>
10. Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(3):H499-505. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00325.2011>

11. Libório AB, Braz MBM, Seguro AC, Meneses GC, Neves FM de O, Pedrosa DC et al. Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(3):611-616. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0232>
12. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997;20(11 Suppl 2):II-3-10. <https://doi.org/10.1002/j.1932-8737.1997.tb00006.x>
13. McCarron RM, Wang L, Stanimirovic DB, Spatz M. Endothelin induction of adhesion molecule expression on human brain microvascular endothelial cells. *Neurosci Lett.* 1993;156(1-2):31-34. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90432-K](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90432-K)
14. Piechota M, Banach M, Irzanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med.* 2007;22(4):232-239. <https://doi.org/10.1177/0885066607301444>
15. Raffray L, Giry C, Thirapathi Y, Reboux AH, Jaffar-Bandjee MC, Gasque P. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180474>
16. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
17. Strand TM, Löhmus M, Persson Vinnersten T, Rasbäck T, Sundström K, Bergström T et al. Highly Pathogenic *Leptospira* Found in Urban Brown Rats (*Rattus norvegicus*) in the Largest Cities of Sweden. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015;15(12):779-781. <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1800>
18. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxford Med Case Reports.* 2017;2017(4):43-46. <https://doi.org/10.1093/omcr/omx011>
19. Warnasekara J, Koralegedara I, Agampodi S. Estimating the burden of leptospirosis in Sri Lanka: A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):119. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3655-y>

Стаття надійшла до редакції журналу 22.11.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу та їхні зміни після семиденного лікування

Т. В. Телегіна, О. М. Зінчук

Вступ. Лептоспіроз – один із найпоширеніших зоонозів у світі. В основі патогенезу є ураження ендотелію судин. Порушення функцій ендотелію, виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) призводять до ушкодження клітинної мембрани, втрати судинної цілісності, ішемії, некрозу та розвитку дисфункції органів.

У літературі інформації про ЕД у хворих із лептоспірозом недостатньо, тож розроблення і стандартизація методів оцінювання дисбалансу ендотелію судин у хворих із різною тяжкістю лептоспірозу є важливим завданням. Одним із основних маркерів ЕД є ендотелін-1 (ЕТ-1), визначення якого може стати дієвим інструментом для прогнозування тяжкості перебігу хвороби.

Мета. Дослідити показники ендотеліну-1 у хворих із різною тяжкістю перебігу лептоспірозу та їхні зміни під впливом семиденного лікування.

Матеріали й методи. Вміст ЕТ-1 у сироватці крові хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні з діагнозом лептоспіроз, визначали методом імуноферментного аналізу. Абсолютні величини порівнювали з використанням критерію Г. Б. Манна – Д. Р. Вітні (U-test), відносні – за допомогою двостороннього критерію Р. Е. Фішера (F-критерій). Кореляційний аналіз здійснювали за методом Ч. Спірмена. Статистично вірогідною вважали відмінність, якщо $p < 0,05$.

Результати. Вміст ЕТ-1 визначали на час шпиталізації у перший день і через сім днів від початку лікування. Хворих ($n = 43$) поділили на дві групи залежно від тяжкості перебігу лептоспірозу: у першій групі – 21 хворий із середньотяжким перебігом, у другій – 22 хворих із тяжким перебігом. До контрольної групи увійшли 20 здорових добровольців. Під час обстеження хворих із лептоспірозом у обох групах концентрація ЕТ-1 була вірогідно вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Крім цього, частка хворих із концентрацією ЕТ-1 понад 5,5 пг/мл у крові на сьомий день лікування серед хворих першої групи становила 13,3 %, тоді як серед хворих другої групи – 43,8 %, що вірогідно більше порівняно з хворими із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). У хворих обох груп після семиденного лікування спостерігали вірогідне зростання концентрації ЕТ-1 ($p < 0,01$).

Висновки. Результати дослідження продемонстрували, що в обох групах як на час шпиталізації, так і через сім днів лікування був вірогідно вищий показник ендотеліну-1 порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Визначено, що на сьомий день лікування показник концентрації ендотеліну-1 був вірогідно вищим

у групі хворих із тяжким перебігом лептоспірозу, ніж у хворих із середньотяжким перебігом ($p < 0,05$). У хворих обох груп через сім днів лікування спостерігали вірогідне зростання вмісту ендотеліну-1 ($p < 0,05$).

Ключові слова: лептоспіроз, ендотелін-1, ендотеліальна дисфункція.

Endothelin-1 Indices in Patients with Leptospirosis of Various Severity Degrees and Their Changes Under the Influence of Seven-Day Treatment

T. Telehina, O. Zinchuk

Introduction. Leptospirosis is one of the most common zoonoses in the world, pathogenesis of which is based on the damage of vascular endothelium. Violation of endothelial functions leads to damage of these cells plasma membranes, loss of vascular integrity, ischemia, necrosis, and, finally, the development of organ dysfunction. In current literature there is sparse information concerning endothelial dysfunction in patients with leptospirosis, therefore the development and standardization of methods for the assessment of vascular endothelium imbalance in patients with leptospirosis of different severity degrees is an urgent task. Detection of endothelin-1 (ET-1) one of the best markers of endothelial dysfunction, can become an important tool for predicting the severity of the disease.

The aim of the study. To investigate endothelin-1 indices in patients with leptospirosis of different severity degrees and to estimate their changes after the seven-day treatment.

Materials and methods. ET-1 content in the blood serum of patients with diagnosed leptospirosis was detected by ELISA method. Absolute values were compared using Mann-Whitney test (U-test); the results were statistically processed using Fisher's bilateral test (F-test). Correlation analysis was carried out according to Spearman's method. The difference was considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. endothelin-1 content was detected at time of hospitalization and after 7 days of leptospirosis treatment. Patients ($n = 43$) were divided into two groups depending on the severity of leptospirosis course: the first group with a moderate course included 21 patients; second group with a severe course included 22 patients; the control group consisted of 20 healthy individuals. Both groups of leptospirosis affected patients demonstrated significantly higher ET-1 concentration in comparison with the control group ($p < 0.01$). Moreover, the proportion of patients with high (> 5.5 pg/ml) concentration of ET-1 in the blood post the 7 days treatment was documented in 13.3 % patients of the first group, and 43.8 % patients of the second group ($p < 0.05$). It was also estimated that in both groups patients 7 days treatment of leptospirosis induced a credible increase in the concentration of ET-1 ($p < 0.05$).

Conclusions. Our results claim that at time of hospitalization and after 7 days treatment both groups of leptospirosis affected patients demonstrated significantly higher level of endothelin-1 in comparison to control group individuals ($p < 0.01$). 7 days of leptospirosis treatment caused a credible enhancement of ET-1 content ($p < 0.05$). Patients with a severe course of leptospirosis after 7 days treatment exposed significantly higher endothelin-1 concentration compared to patients with moderate course ($p < 0.05$).

Keywords: leptospirosis, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Відомости про авторів

1. Телегіна Тетяна Вікторівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра інфекційних хвороб (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)275-54-06); асистентка кафедри; м. Львів, вул. Станція Личаків, 1; +38(068)500-78-88; telegina.tania@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2314-0965>
2. Зінчук Олександр Миколайович; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра інфекційних хвороб (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)275-54-06); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; +38(066)732-83-89; olz.email@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2768-3994>



Р. А. Ковальчук, У. Р. Баган

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання

Вступ. Гострий коронарний синдром (ГКС), зокрема гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction - STEMI), доволі часто супроводжується появою складних, гемодинамічно значущих порушень ритму та провідності серця [4, 5, 7, 15].

Найчастішою суправентрикулярною аритмією у пацієнтів із ГКС є фібриляція передсердь (ФП). Така аритмія може існувати до виникнення ГКС, бути виявленою вперше, проте може з'явитися нова ФП під час ГКС. За наявності STEMI ФП виникає у 21,0 % пацієнтів, асоціюється із повторними інфарктами, інсультами, серцевою недостатністю та підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС) [2, 4, 5, 6, 15].

Пацієнти з ГКС і задокументованою ФП будь-якої тривалості мають гірший прогноз порівняно з пацієнтами з синусовим ритмом. Навіть нетривала ФП, що виникла під час STEMI та самостійно минула, є провісником підвищеного ризику інсульту [4, 5, 6, 9, 15].

Проведення екстреної реперфузійної терапії пацієнтів зі STEMI значно зменшило частоту появи злоякісних аритмій – шлуночкової тахікардії (ШТ) і фібриляції шлуночків (ФШ), безпосереднім тригером яких є ішемія. Проте гемодинамічно значущі шлуночкові аритмії фіксують у 6,0–8,0 % пацієнтів зі STEMI. ШТ у таких випадках зазвичай є нестабільною, часто поліморфною та відносно швидкою і нерідко переходить у ФШ. У деяких пацієнтів можуть виникати електричні бурі [3, 4, 13, 14].

Пацієнти із ранньою ШТ/ФШ мають підвищену ймовірність смерті упродовж 30 днів. Злоякісні шлуночкові аритмії, що виникають пізніше (через 48 год і більше після реперфузії), асоційовані зі зростанням

смертності в довготривалому періоді й вимагають оцінювання для імплантації кардіовертера-дефібрилятора для вторинної профілактики РСС [4, 9, 10, 13].

Реперфузія міокарда часто супроводжується прискореним ідіоventрикулярним ритмом. Упродовж перших 24 год після реперфузії у пацієнтів зі STEMI часто виникають шлуночкові передчасні скорочення, а також нестійка мономорфна ШТ. Ці порушення ритму зазвичай не вимагають специфічного лікування і не є свідченням поганого прогнозу [4, 11, 12, 14].

Виникнення аритмій у пацієнтів зі STEMI провокують супутні стани – артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння тощо. Зокрема, гіпертрофія лівого шлуночка на ґрунті АГ у 3,4 разу підвищує ризик виникнення суправентрикулярних тахікардій (СВТ) та у 2,8 разу – ШТ. Привертають увагу й пацієнти, які перенесли коронавірусну хворобу (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) [1, 3, 4, 7]. Однак особливості аритмій, які виникають у пацієнтів зі STEMI в найближчий період після стентування інфарктпов'язаної вінцевої артерії (ІПВА), з урахуванням різних чинників ризику, розкриті недостатньо, що й визначило доцільність нашого дослідження.

Аритмії, які виникають у хворих на ГКС, не завжди вдається виявити за допомогою рутинних електрокардіограм (ЕКГ) або приліжкового кардіомонітора, проте їх можна зареєструвати під час добового моніторингу (ДМ) ЕКГ [8]. Саме цей метод дослідження ми обрали як оптимальний для досягнення бажаних результатів.

Мета дослідження. З'ясувати характер аритмій у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією

сегмента ST за наявності різних чинників ризику (ЧР) упродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання.

Матеріали, дизайн і методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю STEMI, діагностованого згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1936 від 14.09.2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» й рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017, 2018, 2023 рр.), у дослідження залучено 50 хворих (серед них із АГ – 32 (у одного хворого наявний інший ЧР – перенесений COVID-19), із ЦД – 7 (у одного хворого наявний інший ЧР – ожиріння), перенесеним COVID-19 – 8, ожирінням – 5) віком від 45 до 83 років (середній вік – 63,4 ± 9,6 року; чоловіків – 70,97 %, жінок – 29,03 %), які лікувались упродовж 2021–2023 рр. у відділі кардіології та реперфузійної терапії Центру серця та судин відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Пантелеймона» комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова» та в інфарктному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр».

Досягнення мети зrealізовано виконанням *трьох етапів* дослідження.

На *першому етапі* в результаті опрацювання та аналізу інформації, наявної в джерелах літератури, з'ясовано предикторне значення появи аритмій у пацієнтів із ГКС щодо виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій і визначено доцільність проведення запланованого дослідження.

На *другому етапі* пацієнтам, залученим у дослідження, упродовж 24 год після стентування ПІВА проведено ДМ ЕКГ, із застосуванням семиканального реєстратора ЕКГ українського виробника Solvaig 06000.7 та з комп'ютерним опрацюванням запису за допомогою програмного забезпечення DiaCard2.

На *третьому етапі* проаналізовано власні результати, з урахуванням ЧР; фактичний матеріал опрацьовано зі застосуванням сучасних пакетів прикладних програм (Microsoft Excel 2022, Statistica 10), із використанням описових методів статистичного аналізу (середнє арифметичне та його стандартне відхилення; медіана і процентиль, частки та їхні 95 % довірчі інтервали, розраховані за методами Абрахама Вальда та Рональда Ейлмера Фішера), непарного критерію Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета). Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їхнє обговорення. Середня частота серцевих скорочень (ЧСС) у досліджених пацієнтів становила 76,9 ± 15,7 уд./хв, максимальна ЧСС – 111,3 ± 16,2 уд./хв, мінімальна – 58,3 ± 13,7 уд./хв, що відповідало референтним значенням ($p > 0,05$). Коригований інтервал QT (QTc), подовження якого є предиктором виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій, не перевищував допустимі межі, з урахуванням різних ЧР ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Тривалість інтервалу QTc у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику

Показники	Усі пацієнти (n = 50)	Чинники ризику				Практично здорові особи (n = 12)
		АГ (n = 32*)	ЦД (n = 7**)	Перенесений COVID-19 (n = 8)	Ожиріння (n = 5)	
Інтервал QTc, мс, p	425,1 ± 27,0 (p = 0,42)	426,2 ± 26,5 (p = 0,49)	419,3 ± 24,8 (p = 0,93)	433,6 ± 18,4 (p = 0,23)	422,6 ± 28,7 (p = 0,79)	418,1 ± 27,1

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з практично здоровими особами; * – в одному випадку наявний інший ЧР – перенесений COVID-19; ** – в одному випадку наявний інший ЧР – ожиріння.

З'ясовано, що серед суправентрикулярних порушень ритму, які реєстрували у пацієнтів зі STEMI упродовж 24 год після стентування ПІВА, найчастішими спостерігали передчасні скорочення (екstrasистоли – ЕС), середня кількість яких у одного пацієнта була достовірно найвищою за наявності ожиріння (562,2 (320,0;790,0), $p < 0,05$) і досить високою у хворих, що перенесли COVID-19 (202,9 (47,8;187,3)), а також мали АГ (183,0 (32,8;260,5)) (табл. 2).

Проте якщо переважна кількість передчасних серцевих скорочень у пацієнтів із ожирінням представлена ізольованими (поодинокими) ЕС (408,5 (217,8;599,3)), то в разі перенесеної коронавірусної інфекції та АГ вони доволі часто були у вигляді пар, триплетів, бігемінії, тригемінії; у цих осіб реєстрували також пробіжки й пароксизми СВТ, найтривалішими останні (7,7 (4,3;13,3) с) були за наявності АГ.

Суправентрикулярні аритмії у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику

Показники	Усі пацієнти (n = 50)	Чинники ризику			
		АГ (n = 32)	ЦД (n = 7)	Перенесений COVID-19 (n = 8)	Ожиріння (n = 5)
Загальна кількість ЕС	215,0 (24,8;522,5)	183,0 (32,8;260,5)	33,1 (10,5;48,0)	202,9 (47,8;187,3)	562,2 (320,0;790,0)*
Ізольовані ЕС	177,0 (23,0;456,5)	132,5 (17,3;455,3)	9,5 (6,3;21,8)	98,0 (15,3;194,0)	408,5 (217,8;599,3)
Пари ЕС	7,5 (2,0;22,3)	6,0 (2;21,5)	-	1,0 (0,5;12,0)	10,5 (5,8;15,3)
ЕС, триплети	2,0 (1,0;4,0)	2,0 (1,0;7,0)	-	1,0 (1,0;6,0)	-
ЕС, бігемінії	5,0 (2,3;18,3)	5,0 (2,8;16,8)	-	1,0 (1,0;23,0)	-
ЕС, тригемінії	1,5 (1,0;3,5)	1,5 (1,0;4,3)	-	5,0 (3,0;7,0)	-
Пробіжка СВТ	3,0 (2,0;4,5)	3,0 (1,5;3,8)	-	2,5 (1,8;3,3)	-
Пароксизм СВТ	2,0 (1,0;2,0)	2,0 (1,0;3,0)	-	-	-
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму СВТ	9,0 (6,3;27,0)	12,0 (6,5;31,8)	-	10,0 (7,5;12,5)	-
Тривалість найдовшого пароксизму СВТ, с	5,0 (3,7;11,5)	7,7 (4,3;13,3)	-	6,3 (4,4;8,1)	-

Примітка. * – достовірність різниці порівняно з наявністю інших ЧР ($p = 0,03$ – АГ; $p = 0,01$ – ЦД; $p = 0,04$ – COVID-19).

Шлуночкові порушення ритму, їхні особливості й частота виявлення у досліджених пацієнтів відображені в табл. 3.

Таблиця 3

Шлуночкові порушення ритму у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від чинників ризику

Показники	Усі пацієнти (n = 50)	Чинники ризику			
		АГ (n = 32)	ЦД (n = 7)	Перенесений COVID-19 (n = 8)	Ожиріння (n = 5)
Загальна кількість ШЕ	748,5 (104,5;973,8)	677,1 (64,0;950,5)*	136,4 (30,0;83,0)	258,4 (54,0;403,0)**	54,2 (3,0;130,0)
Ізольовані ШЕ	347,0 (51,5;750,0)	91,0 (41,8;714,5)	34,0 (22,5;49,8)	210,0 (70,0;348,0)	56,0 (29,5;82,5)
ШЕ «R на T»	20,5 (1,3;124,3)	2,0 (1,5;106,5)	-	1,0 (0,5;1,5)	-
Пари ШЕ	8,0 (1,8;21,3)	4,0 (1,0;21,0)	2,0 (1,5;2,5)	6,5 (3,8;9,5)	-
ШЕ, триплети	2,5 (1,0;10,0)	2,0 (1,0;8,0)	-	1,0 (1,0;1,5)	-
ШЕ, бігемінії	10,5 (2,0;29,0)	12,0 (2,0;44,0)	-	2,0 (2,0;5,5)	-
ШЕ, тригемінії	4,0 (2,0;18,0)	8,5 (2,5;16,8)	-	-	-
Пробіжка ШТ	3,0 (1,0;6,0)	2,5 (1,3;3,8)	-	2,5 (1,8;3,3)	-
Пароксизм ШТ	2,5 (1,3;6,8)	2,5 (1,0;4,3)	-	2,5 (1,2;4,3)	-
Кількість серцевих скорочень упродовж найдовшого пароксизму ШТ	6,5 (5,0;18,3)	6,0 (5,0;17,5)	-	7,5 (5,8;9,3)	-
Тривалість найдовшого пароксизму ШТ, с	4,1 (2,5;9,7)	4,3 (2,7;9,3)	-	4,6 (3,3;5,8)	-

Примітки: ШЕ – шлуночкові екстрасистоли; * – достовірність різниці порівняно з наявністю інших ЧР ($p = 0,04$ – COVID-19; $p = 0,004$ – ЦД; $p = 0,001$ – ожиріння); ** – достовірність різниці порівняно з наявністю інших ЧР ($p = 0,006$ – ЦД; $p = 0,08$ – ожиріння).

Серед шлуночкових порушень ритму, згідно з отриманими результатами (табл. 3), найчастіше фіксували передчасні серцеві скорочення. Достовірно частіше ($p < 0,05$) їх реєстрували у пацієнтів із АГ (677,1 (64,0;950,5)) та перенесеним COVID-19 (258,4 (54,0;403,0)) ($p < 0,05$); лише у цих хворих ШЕ були представлені у вигляді пар, триплетів, бігемінії, тригемінії, пробіжок, «R на T», які розглядаються як провісники виникнення загрозованих для життя шлуночкових аритмій. За наявності АГ та перенесеного COVID-19 фіксували також епізоди нестійкої ШТ; в одному випадку (АГ і перенесений COVID-19) вдалося задокументувати епізод нестійкої поліморфної (веретеноподібної) ШТ.

ШЕ у пацієнтів із ЦД і ожирінням зазвичай були ізольованими (поодинокими).

Порушення провідності виявлено лише у трьох випадках, представлені атріовентрикулярною блокадою 2-го ступеня, тип I.

Висновки. У хворих із гострим інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST упродовж першої доби після первинного черезшкірного вінцевого втручання зі стентуванням інфарктпов'язаної вінцевої артерії доволі часто виникають як надшлуночкові, так і шлуночкові передчасні скорочення, а також епізоди суправентрикулярної та нестійкої шлуночкової тахікардій, що свідчить про електричну нестабільність міокарда. Характер порушень ритму за наявності артеріальної гіпертензії, а також перенесеного COVID-19 прогностично несприятливіший і вказує на більший ризик виникнення загрозованих для життя аритмій.

Список літератури

- 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;1-65.
- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2020;1-125.
- 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2022;1-130.
- 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2023;1-107.
- Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart.* 2016;102(12):926-933. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308678>
- Chung-Wah S, Man-Hong J, Hee-Hwa H, Raymond M, Stephen W.L. L, Chu-Pak L et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: Implications for future risk of ischemic stroke. *Chest.* 2007;132(1):44-49. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2733>
- Gorenec B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm A, Hindricks G, Huber K et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace.* 2014;16(11):1655-1673. <https://doi.org/10.1093/europace/euu208>
- Ismail SM. Significance of 24-hour holter monitoring in acute ST-elevation MI in the early post-infarction period. *J Evol Med Dent Sci.* 2019;8(23):1862-1866. <https://doi.org/10.14260/jemds/2019/409>
- Liang JJ, Fender EA, Cha Y-M, Lennon RJ, Prasad A, Barsness GW. Long-term outcomes in survivors of early ventricular arrhythmias after acute ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2016;117(5):709-713. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.002>
- Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, et al. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation During the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortality Rates in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J.* 2016;80(7):1539-1547. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0183>
- Mehta RH, Yu J, Piccini JP, Teheng JE, Farkouh ME, Reiffel J et al. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI Trial). *Am J Cardiol.* 2012;109(6):805-812. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.043>
- Nalliah CJ, Zaman S, Narayan A, Sullivan J, Kovoor P. Coronary artery reperfusion for ST elevation myocardial infarction is associated with shorter cycle length ventricular tachycardia and fewer spontaneous arrhythmias. *EP Eur.* 2014;16(7):1053-1060. <https://doi.org/10.1093/europace/eut307>
- Piccini J, Schulte O, Pieper K, Mehta R, White H, Van de Werf F et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2011;39(1):78-83. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fd6ad7>
- Piers S, Wijnmaalen A, Borleffs C, van Huls van Taxis C, Thijssen J, JB van R et al. Early reperfusion therapy affects inducibility, cycle length, and occurrence of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(2):195-201. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.959213>
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J.* 2009;30(9):1038-1045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579>

Стаття надійшла до редакції журналу 11.12.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання

Р. А. Ковальчук, У. Р. Баган

Вступ. Гострий коронарний синдром, зокрема гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction – STEMI), доволі часто супроводжується появою аритмій. Хворі з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST мають гірший прогноз порівняно з хворими зі синусовим ритмом.

Мета. З'ясувати характер аритмій у хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за наявності різних чинників ризику впродовж першої доби після реперфузії міокарда шляхом первинного черезшкірного вінцевого втручання.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 50 хворих віком від 45 до 83 років (середній вік – 63.4 ± 9.6 року; чоловіків – 70.97 %, жінок – 29.03 %), яким упродовж 24 год після стентування інфарктпов'язаної вінцевої артерії проведено добовий моніторинг електрокардіограми (ЕКГ) із застосуванням семиканального реєстратора ЕКГ Solvaig 06000.7. Фактичний матеріал опрацьовано за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2022, Statistica 10.

Результати. Серед порушень ритму переважали передчасні серцеві скорочення – суправентрикулярні та шлуночкові. У пацієнтів із артеріальною гіпертензією і хворих, що перенесли COVID-19, екстрасистоли виникали у вигляді пар, триплетів, бігемінії, тригемінії; водночас реєстрували шлуночкові екстрасистоли «R на T», а також епізоди суправентрикулярної та нестійкої шлуночкової тахікардії.

Висновки. У хворих із гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST упродовж першої доби після первинного черезшкірного вінцевого втручання зі стентуванням інфарктпов'язаної вінцевої артерії доволі часто виникають як надшлуночкові, так і шлуночкові передчасні скорочення, а також епізоди суправентрикулярної та нестійкої шлуночкової тахікардії, що свідчить про електричну нестабільність міокарда. Характер порушень ритму за наявності артеріальної гіпертензії, а також перенесеного COVID-19 прогностично несприятливіший і вказує на більший ризик виникнення в цих осіб загрозливих для життя аритмій.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, чинники ризику, добовий моніторинг електрокардіограми, порушення ритму і провідності серця.

Arrhythmias in Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction Induced by Various Risk Factors During the First Day After Myocardial Reperfusion by Primary Percutaneous Coronary Intervention

R. Kovalchuk, U. Bahan

Introduction. Acute coronary syndrome, in particular acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), is often accompanied by complex hemodynamically significant arrhythmias and conduction disorders. Such patients have a worse prognosis compared to patients with sinus rhythm. Arrhythmias in patients with STEMI are facilitated by the presence of comorbidities such as arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, and post-COVID-19 syndrome.

The aim of the study. To elucidate the nature of arrhythmias in patients with acute STEMI induced by various risk factors during the first day after myocardial reperfusion by primary percutaneous coronary intervention.

Materials and methods. The study involved 50 patients aged 45 to 83 years (average age – 63.4 ± 9.6 years; men – 70.97 %, women – 29.03 %), who were treated during 2021-2023 at the cardiology and reperfusion therapy department of Cardio-vascular center of "Saint Panteleimon Hospital in Lviv" and the infarction department of "Lviv Regional Clinical Cardiological Center". The patients under investigation were subjected to daily electrocardiogram (ECG) monitoring for 24 hours after stenting of the infarct-related coronary artery, using a 7-channel ECG recorder Solvaig 06000.7 with computer processing of the recording using the DiaCard2 software. The obtained material was further subjected to software packages Microsoft Excel 2022, Statistica 10.

Results. It was established that among supraventricular rhythm disturbances the most common were premature contractions, the average number of which per patient was significantly higher in the presence of obesity. Similarly

high it was in post COVID-19 patients, as well as in those with hypertension. In post-coronavirus infection and in hypertension cases, extrasystoles were often in the form of pairs, triplets, bigemia, and trigemia; paroxysms of supraventricular tachycardia were also recorded in these patients. Among the ventricular arrhythmias also the most frequent were premature cardiac contractions, significantly more often recorded in patients with hypertension and those experienced COVID-19; only in these patients were documented extrasystoles in the form of pairs, triplets, bigeminy, trigeminy, runs of "R to T", which are currently considered as harbingers of life-threatening ventricular arrhythmias. In the presence of hypertension and post-COVID-19, episodes of unstable ventricular tachycardia were also observed.

Conclusions. In patients with STEMI, both supraventricular and ventricular premature contractions and episodes of supraventricular and unstable ventricular tachycardia are quite common during the first day after primary percutaneous coronary intervention with infarct-related coronary artery stenting, which is evidence of myocardial electrical instability. The nature of rhythm disturbances in the presence of hypertension and post-COVID-19 is prognostically unfavorable and indicates a higher risk of lifethreatening arrhythmias in these patients. Myocardial revascularization should be supplemented with optimal medical treatment in order to prevent the adverse cardiovascular events in post-STEMI patients. Further research should be directed toward elucidation of predictive value of detected arrhythmias with respect to the occurrence of unfavorable cardiovascular events in the early and long-term post-infarction period.

Keywords: acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI), risk factors, daily electrocardiogram monitoring, cardiac rhythm and conduction disorders.

Відомости про авторів

1. Ковальчук Ростислав Андрійович; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)260-30-66); аспірант; +38(063)107-06-47, rostykwave@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6093-0689>
2. Баган Ульяна Романівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра сімейної медицини факультету післядипломної освіти (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)260-30-66); аспірантка; +38(067)498-44-01, ulyana_bagan@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5790-2705>



М. С. Яцула, С. Л. Няньковський

Львівський національний медичний університет
імени Данила Галицького

Сучасний погляд на проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням (огляд літератури, опис клінічного випадку)

Вступ. Проблема ожиріння дітей і підлітків набуває щораз більшої актуальності у світі. Цей стан не лише має безпосередні ризики для фізичного здоров'я, але й тісно пов'язаний із різними нутритивними дефіцитами, зокрема, з недостатністю вітаміну D. Дослідження підкреслюють важливість достатнього вмісту вітаміну D для здоров'я кісток, імунної системи та загального фізичного розвитку дітей і підлітків.

Сучасний погляд на цю проблематику вимагає комплексного підходу, який би об'єднував як медичні, так і соціальні аспекти. Позаяк ожиріння може впливати на метаболізм вітаміну D, постає потреба в докладному вивченні такої взаємодії і створенні специфічних рекомендацій щодо корекції вмісту вітаміну D у цієї категорії пацієнтів.

Мета дослідження. Здійснити огляд сучасної літератури, присвяченої проблемі забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням, описати клінічний випадок дитини з ожирінням, дефіцитом вітаміну D та супутніми метаболічними розладами.

Матеріали й методи дослідження. Проаналізовано літературні джерела із застосуванням контент-аналізу, методу системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичного методу вивчення актуальних наукових досліджень стосовно проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMed-NCBI, Medline, Cochrane Library, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: діти, підлітки, інсулінорезистентність, ожиріння, дефіцит вітаміну D, поліморфізм гена VDR (Vitamin D Receptor), лептини, адипоцити. Опрацьовано 66 джерел англійською мовою, у яких висвітлено значення ролі вітаміну D в метаболічних процесах людини, його зв'язок із ожирінням, механізми виникнення дефіциту, у тому числі внаслідок інгібувального впливу лептину та інтерлейкіну 6, особливості біологічної дії вітаміну

D через ядерний VDR-опосередкований контроль функційних генів, з'ясовано поширеність дефіциту вітаміну D у дітей із ожирінням у різних країнах.

Описано клінічний випадок пацієнтки з ожирінням, дефіцитом вітаміну D та характерними біохімічними змінами, властивими цій патології.

Огляд літератури. Відомо, що надмірна маса в дитинстві та підлітковому віці є важливим чинником ризику виникнення ожиріння в дорослому віці, а також появи супутніх хвороб [62].

Ожиріння і дефіцит вітаміну D – дві найпоширеніші проблеми здоров'я у Сполучених Штатах Америки (США), особливо серед дітей. Існує оборотна залежність між статусом вітаміну D й ожирінням; однак невідомо, чи дефіцит вітаміну D провокує ожиріння, чи є його наслідком [44].

У країнах, що розвиваються, поширеність дитячого ожиріння стрімко зростає [47], а в багатьох розвинутих країнах, зокрема, в деяких європейських країнах, Австралії, США та Канаді, наближається до епідемії. Чинниками виникнення дитячого ожиріння в регіонах, що розвиваються, є зміни способу життя, відсутність фізичних навантажень, зменшення активності на свіжому повітрі, обмежене перебування на сонці, нераціональне харчування, соціально-економічні умови, а також демографічні та епідеміологічні зміни [23, 47].

За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), дитяче ожиріння є актуальною проблемою XXI століття. Воно провокує багато психо-соціальних наслідків, зокрема, зниження самооцінки, соціальну ізоляцію, низьку академічну успішність, проблеми з однолітками, депресію [36, 47]. Ожиріння у дітей також пов'язане з неінфекційними хворобами, такими як серцево-судинні, діабет 2-го типу, дисліпідемія, жирова хвороба печінки, рак, розсіяний склероз, автоімунні хвороби, ранній синдром полі-

кістозних яєчників, бронхіальна астма та деформація кісток [1, 5, 11, 30, 36, 47].

Вітамін D – жиророзчинний стероїдний гормон, що міститься в їжі або синтезується у шкірі, коли 7-дегідрохолестерин вступає в реакцію із сонячним світлом. Біологічно неактивний вітамін D3 гідроксильється в активний кальцитриол [1,25(OH)2D]. Вітамін D необхідний для метаболізму кісткової тканини, підтримання гомеостазу кальцію і фосфору в організмі, а також для диференціації клітин, проліферації та секреції гормонів [53].

Концентрація вітаміну D (25-OHD) менше 20, 21–29 і 30–100 нг/мл вказує на дефіцит, недостатність і достатній його вміст відповідно [28]. Деякі дослідження показали, що існує сильний зв'язок дефіциту вітаміну D з ожирінням. У дітей із ожирінням дефіцит вітаміну D виникає внаслідок секвестрації вітаміну в жировій тканині, оскільки він розчиняється в жирі [5, 34]. Крім цього, більша здатність жирової тканини до нагромадження вітаміну D перешкоджає його вивільненню в достатній кількості, що призводить до дефіциту цього вітаміну у дітей [5]. Хвороби, за наявності яких виникає перешкода для засвоєння жиру й активації метаболіту вітаміну D, також спричинюють дефіцит вітаміну D у дітей [1]. А ще глюкокортикоїди, протисудомні та протигрибкові лікарські засоби, мальабсорбція жиру й генетичні чинники (поліморфізм гена рецептора вітаміну D), пов'язані з дефіцитом вітаміну D [5].

Вітамін D, як життєво важливий мікроелемент, виконує декілька важливих біологічних функцій, відповідає за ріст і розвиток організму [36]. Він регулює гомеостаз кісток, кальцію та фосфору в організмі через посилення резорбції кісток, збільшення всмоктування кальцію та фосфору в кишці та зменшення ниркової екскреції цих двох мінералів, запобігає рахіту й остеомаліції [5, 28]. Окрім цього, вітамін D відіграє важливу роль у регуляції різноманітних фізіологічних процесів, таких як імунна модуляція, клітинна проліферація та клітинна диференціація [57].

Стимуляція більшості імунних клітин експресує рецептор вітаміну D (VDR), і зв'язування з цими VDRs вітаміну D забезпечує імунomodulatory функцію через модуляцію імунітету господаря та регуляцію запального каскаду [6]. Вітамін D впливає на проліферацію клітин, модулює різні ключові процеси, включно з етапами клітинного циклу, апоптозом і диференціюванням клітин. Пряме зв'язування VDR з елементом відповіді в генах, які регулюють ріст клітин, або непрямий вплив на головні регулятори транскрипції беруть участь у проліферації клітин. Крім цього, вітамін D може опосередковано впливати на клітинну проліферацію через клітинні сигнальні молекули, що є учасниками клітинного циклу, апоптозу та диференціювання [58]. Відомо, що вітамін D регулює диференціювання між пухлинними та нормальними клітинами. Наприклад, він диференціював культивовані мишачі клітини мієлоїдної лейкоїди від макрофагів, стимулював та диференціював

утворення та дозрівання апікальної мембрани мікророслин у клітинах кишківника людини (Caco-2) [26]. Експериментальні та епідеміологічні дослідження показали, що вітамін D захищає від утворення ракових клітин, виникнення діабету, гіпертонії та серцево-судинних хвороб [6, 29, 33]. Вітамін D сприяє апоптозу та диференціюванню ракових клітин, пригнічує ангіогенез, проліферацію та метастазування ракових клітин [58].

У дітей із надмірною масою, ожирінням зазвичай діагностують гіповітаміноз, зокрема й вітаміну D. Отже, у багатьох дослідженнях виявлено, що дефіцит вітаміну D у дітей із ожирінням перебуває на критичній стадії [15, 31, 45, 56, 65]. Поширеність недостатності вітаміну D серед дітей із надмірною масою/ожирінням була найбільшою у Німеччині (96,0 %) у 2011 р. [49]. Друге місце посідав Іран із 95,6 % в 2016 р. [40], третє – Канада з 93,0 % у 2010 р. [13]. У Швеції гіповітаміноз D значно частіше фіксували у дітей із тяжким ожирінням (81,1 %) та ожирінням (68,2 %) порівняно з дітьми із надмірною масою та здоровими дітьми. В Іспанії поширеність гіповітамінозу D серед дітей становила 60,4 % [15]. За результатами іншого дослідження, частка дефіциту вітаміну D більша у дітей пубертатного віку (70,8%), ніж у дітей передпубертатного віку (62,7 %) [1]. Проте нещодавнє дослідження серед іспанських дітей, які навчаються у початковій школі, показало меншу поширеність дефіциту вітаміну D – 31,6 % (хлопчики – 30,0 %, дівчатка – 33,3 %). Така розбіжність у результатах пов'язана з використанням різних стандартів діапазону гіповітамінозу D [59]. У США поширеність дефіциту вітаміну D у білих, латиноамериканських і афроамериканських дітей із сильним ожирінням становила 27,0 % (3,0–51,0 %), 52,0 % (36,0–68,0 %) і 87,0 % (81,0–93,0 %) відповідно [56]. Дослідження, проведене серед дітей шкільного віку в трьох регіонах Саудівської Аравії, виявило поширеність дефіциту вітаміну D 49,5 % [31]. Опитування данських дітей показало, що 16,5 % загальної кількості страждають від дефіциту вітаміну D [45].

Мета-аналіз, проведений на 41 дослідженні та 18 233 популяціях щодо статусу вітаміну D у країнах Південної Азії, підтвердив загальну поширеність гіповітамінозу D 61,0 % (95,0% ДІ: 46,0–71,0 %). Аналіз показав найбільшу поширеність дефіциту вітаміну D в Афганістані – 96,2 % (95,0 % ДІ: 91,0–99,0 %), найменшу – у Шрі-Ланці – 25,0 % (95,0% ДІ: 16,0–36,0 %); серед інших країн Пакистан – 94,0 % (95,0% ДІ: 90,0–96,0 %), Індія – 64,0 % (95,0 % ДІ: 46,0–79,0 %), Бангладеш – 35,48 % (95,0% ДІ: 32,0–39,0 %), Непал – 35,0 % (95,0% ДІ: 1,0–83,0 %) [54].

Мета-аналіз, проведений за участю 24 600 дітей і підлітків у всьому світі, показав, що відносний ризик зв'язку між ожирінням і дефіцитом вітаміну D становив 1,41 (95% ДІ: 1,26–1,59) ($I^2 = 89,0\%$, $p < 0,01$) [20].

За деякими припущеннями, поширеність дефіциту вітаміну D у дітей із ожирінням може бути пов'язана з підвищеним ризиком клінічних проблем зі здоров'ям

(діабет, серцево-судинні хвороби, легеневі розлади) [2, 9, 64]. Дослідники виявили негативну кореляцію вмісту вітаміну D з порушенням метаболізму глюкози внаслідок втрати функції β -клітин (BCF – англ. β -cell function) і чутливості до інсуліну (IS – англ. insulin sensitivity) у дітей і підлітків із ожирінням без переддіабету [10, 18]. Систематичний огляд показав, що діти з дефіцитом вітаміну D мають вищий ризик серцево-судинних хвороб із дитинства [9]. Дослідження за участю 40 дітей із ожирінням це підтвердили [42].

За результатами багатьох досліджень, малий вміст 25(OH)D у сироватці крові може призвести до ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²) [6]. Збільшення ІМТ на одиницю пов'язане зі зниженням концентрації 25(OH)D на 1,15 % [60]. Механізм низької концентрації вітаміну D у хворих із ожирінням ще належить з'ясувати, і немає жодного прямого інструмента, за допомогою якого можна було б пояснити цей наслідок. Існує декілька гіпотез про механізм гіповітамінозу D у хворих із ожирінням. Одна з теорій полягає в тому, що оскільки вітамін D розчиняється в ліпідах, високий вміст жиру в організмі діє як резервуар для нього та збільшує його секвестрацію, спричинюючи низьку біодоступність [63]. Інше дослідження підтвердило, що вміст жиру обернено пропорційний до концентрації 25(OH)D в сироватці крові, що є більш надійним, ніж зв'язок між 25(OH)D та ІМТ [20].

У людей із ожирінням загальна маса тіла також збільшується разом із жировою масою як адаптаційна реакція на більшу масу тіла. Дослідження на тваринах показали, що м'язи можуть бути ще одним резервуаром вітаміну D у людей, оскільки жир і м'язи зберігають 33,0 і 20,0 % вітаміну D відповідно [38]. За іншими обгрунтованими припущеннями, ожиріння пов'язане з обмеженим впливом сонячного світла, малою активністю на свіжому повітрі або одягом, який обмежує синтез вітаміну D у шкірі [21]. За однією з гіпотез, у людей із ожирінням синтез вітаміну D в печінці може відбуватися з нижчою швидкістю через стеатоз печінки [55]. Інша альтернативна гіпотеза пояснює, що коли жирова тканина виділяє високі показники лептину та інтерлейкіну 6 (IL-6) у кровообіг, вони можуть бути інгібіторами синтезу вітаміну D через свої рецептори [14].

Існує взаємозв'язок вітаміну D з ІМТ, тобто розміром тіла (довжина і маса тіла) та відносною масою жиру. Очевидно, що ендокринні органи – жирова тканина, основне депо для нагромадження ліпідів у організмі, виділяють різноманітні біологічно активні фактори, які називаються адипокінами [48]. Жирова тканина, що походить від різних ліній клітин, бере участь у різних функціях, наприклад, білий жир нагромаджує енергію, а коричневий жир розподіляє її, використовуючи ліпіди як паливо для термогенезу. Через пластичну природу жирових клітин вони можуть швидко збільшуватися в розмірах і кількості. У хворих із ожирінням адипоцити збільшуються з високою інфільтрацією макрофагів і перемиканням у бік про-

запального фенотипу [48]. Порушення додавання та диференціації нових адипоцитів у людей відбувається з гіпертрофованою жировою тканиною [59]. Диференціювання в адипоцити є вирішальним чинником транскрипції – рецептор γ , що активується пероксисомним проліфератором ядерного рецептора (PPAR γ – англ. peroxisome proliferator-activated receptor), і білки, що зв'язують енансери ССААТ (англ. cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine) (або С/ЕВР – англ. enhancer binding proteins) [40]. Крім цього, різними дослідженнями доведено, що функція жирової тканини значною мірою залежить від функції вітаміну D [16].

Механізм дії вітаміну D у хворих з ожирінням. Експресію генів рецепторів вітаміну D (VDR), 25-гідроксिवітаміну D 1 α -гідроксилази (CYP27B1) і ферменту 24-гідроксилази виявлено в адипоцитах людини [35]. Результати деяких експериментальних досліджень свідчать, що вітамін D стимулює ожиріння, що призводить до збільшення вмісту паратгормону (ПТГ), сприяння припливу кальцію в адипоцити й посилення ліпогенезу [39]. Адипоцити експресують ферменти 1 α -гідроксилазу та 24-гідроксилазу, які відповідають за активацію і дезактивацію 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D). Ожиріння може змінити активність цих ферментів, що спричинює зменшення вмісту 25(OH)D у сироватці крові [61]. Крім цього, 1,25-гідроксивітамін D модулює адипогенез через VDR-залежне інгібування PPAR [37]. Висловлено припущення, що секреція ПТГ пригнічується за меншого вмісту 25(OH)D у сироватці крові у жінок із ожирінням порівняно з усією популяцією [52]. У хворих із ожирінням може існувати інша контрольна точка для взаємозв'язку ПТГ з кальцієм, як це продемонстровано з цитратом кальцію – відбулася підвищена секреція ПТГ на гіпокальціємію порівняно зі здоровими людьми [29].

У порівнянні дослідження *in vitro* з дослідженням *in vivo* виникло питання про те, чи може гіповітаміноз D призвести до ожиріння чи гальмувати втрату маси *in vivo* через складну біохімічну взаємодію жирової тканини з вітаміном D *in vitro*. Деякі дослідження показали, що вітамін D, з кальцієм або без нього, не впливає на масу, якщо вміст 25(OH)D менше 50,0 нмоль/л, чого не спостерігали, коли 25(OH)D був вище цього порогу [61].

Гени VDR містяться в багатьох тканинах-мішенях, а сироватковий 25(OH)D розподіляється в жировій, м'язовій та багатьох інших тканинах [66]. Хоча люди з ожирінням перебувають на сонці так само, як і люди з нормальною масою, і синтезують таку саму кількість вітаміну D, розподіл відбувається у більшому об'ємі, що призводить до зменшення вмісту 25(OH)D у сироватці крові. Отже, механізм зменшення вмісту 25(OH)D можна пояснити у людей із ожирінням порівняно з людьми, що мають нормальну масу.

Ожиріння може бути відповідальним за зміну зв'язування білка та пришвидшення метаболічного виведення 25(OH)D, що спричинює зменшення вмісту

25(OH)D у сироватці крові. Результати експериментальних досліджень показали, що у людей із ожирінням крива доза – відповідь вітаміну D залежить від ІМТ. Це свідчить про те, що для кожної одиниці збільшення 25(OH)D (нанограмів на мілілітр) необхідна доза ~2,5 МО/кг.

VDR та його значення у функції вітаміну D. VDR є членом родини ядерних рецепторів, поширений у багатьох органах [7, 66]. VDR бере участь у метаболізмі кальцію, всмоктуванні кальцію і фосфату та синтезі кальцитріолу (1,25(OH)₂-D₃ або 1,25D) через ПТГ. Він також відіграє важливу роль у формуванні комплексу фактора росту фібробластів 23 (FGF-23 – англ. fibroblast growth factor 2)/Klotho, обміні й мінералізації кісткової тканини, проліферації та диференціації клітин [33]. Дія як вітаміну D, так і синтетичних аналогів у організмі опосередковується через зв'язування їх із VDR. У разі хвороби або травми вітамін D і будь-який із його метаболітів відіграють компенсаторне значення [66]. Окрім метаболізму кальцію інші ефекти лігандів VDR включають антипроліферативну дію, індукцію диференціювання та імуномодулювальну дію. Існують препарати-агоністи VDR, які застосовують для лікування псоріазу (кальципотріол, такальцитол) з обмеженою системною абсорбцією, ліганди VDR запропоновано для лікування запальних (ідіопатійний артрит, псоріазний артрит), дерматологічних хвороб (псоріаз, фотостаріння), остеопорозу, раку грудей або простати й автоімунних розладів [43].

Вітамін D здійснює більшу частину своєї біологічної дії через ядерний VDR-опосередкований контроль функційних генів. Він діє як лігандіндукований фактор транскрипції й утворює коактиваторні комплекси, необхідні для його функціонування [33]. Гормональна форма вітаміну D діє як ліганд для VDR. Активованій VDR ініціює експресію функційного гена на етапі транскрипції [12]. VDR утворює гомодимери або гетеродимери з трьома ретиноїдними X-рецепторами (RXR α , RXR β , RXR γ). Гомодимер VDR або гетеродимер VDR-RXR зв'язується зі специфічними елементами підсилувача і виробляє елементи відповіді вітамінові D (VDRE – англ. vitamin D response element) для 1 α ,25(OH)₂D₃ індукованої трансактивації [17]. Коактиватори, які взаємодіють із VDR, потрібні для формування початкового транскрипційного комплексу з РНК-полімеразою II [22]. Вони включають родину білків SRC-1/TIF2 (SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosinekinase 1, TIF2 – transcriptional intermediary factor 2) 160kDa, родину білків CBP (англ. C-binding protein)/p300, SRA (англ. stationary-phase-induce dribosome-associated protein) (коактиватор РНК), і ці коактиватори модулюють структуру хроматину для активації експресії генів [8].

Недавні дослідження підтвердили, що коактиватори, подібні до гістонових ацетилаз (HATS – англ. histone acetyl transferases), імовірно утворюють комплекс DRIP/TRAP (DRIP – англ. D receptor interacting protein / TRAP – англ. tartrate resistantacid phosphatase)

(які є лігандзалежними активаторами транскрипції VDR і тироїдних рецепторів (TRs – англ. thyroid hormone receptors) відповідно), які не мають активності NAT [46]. Виявлено, що медіатор глушіння для ретиноїдів і шитоподібної залози (SMRT – англ. silencing mediator for retinoid and thyroid hormone receptor) і корепресор ядерного рецептора (NCoR – англ. nuclear receptor corepressor) корелюють із незв'язаним з лігандом TR, і всі рецептори трансретиноївої кислоти (RAR – англ. retinoic acid receptor) блокують їхні функції трансактивації, індуковані лігандом [8]. Варто зазначити, що ці корепресори не взаємодіють із незв'язаним лігандом VDR [26].

Поліморфізм гена рецептора вітаміну D та його наслідки. Біологічні функції вітаміну D опосередковуються через високоафінний VDR, який діє як лігандактивованій фактор транскрипції. VDR контролює транскрипцію гена через зв'язування ліганду, гетеродимеризацію за допомогою рецептора ретиноїду X (RXR – англ. retinoid X receptor), зв'язування гетеродимера з елементами відповіді вітаміну D (VDRE) і залучення інших ядерних білків до комплексу преініціації транскрипції. Отже, генетичні зміни в гені VDR можуть призвести до серйозних дефектів у активації гена та вплинути на проліферацію клітин, диференціювання, метаболізм кальцію, імунну функцію тощо [58].

Ген VDR розташований на хромосомі 12q12–q14 і складається з 11 екзонів; 5'-некодувальний кінець гена складається з ділянок екзонів 1a, 1b і 1c [3, 4]. Білок VDR кодується екзонами II-IX, причому екзони VII-IX беруть участь у зв'язуванні VDR із його лігандом віт-D [50]. Поліморфізми в гені VDR є тонкими варіаціями послідовності, які відбуваються часто та змінюють функцію вітаміну D [58]. Наприклад, зміни в ділянці інтрона (некодувальних частинах гена) можуть впливати на експресію гена разом зі стабільністю мРНК та ефективністю трансляції білка [19]. І навпаки, зміни в екзонному сегменті ДНК можуть внести варіації в послідовність білка [58]. Синонімічні поліморфізми гена VDR також виникають через зміни в екзонних послідовностях ДНК, які не змінюють структуру білка, але створюють або скасовують сайти для рестриктаз, що розрізають ДНК. Ці поліморфізми називаються поліморфізмом довжини рестрикційних фрагментів (RFLP – англ. restriction fragment length polymorphism), оскільки розщеплення ферментом утворює фрагменти ДНК іншої довжини, які можна виявити за допомогою електрофорезу [58].

Відкриття генетичних варіантів, пов'язаних зі сприйнятливістю до хвороб, може стати ключем до прогресу в профілактичній медицині. Ген VDR є високополіморфним із багатьма однонуклеотидними поліморфізмами (SNP). Ідентифіковано понад 200 поліморфізмів гена VDR, і найважливіші з них були визнані як BsmI (G > A, rs1544410), ApaI (C > A, rs7975232), TaqI (T > C, rs731236), FokI (C > T, rs10735810) [51]. Усі ці поліморфізми є переважно RFLP. Інші основні типи поліморфізму гена VDR виявлені як

Tru9I (G > A, rs757343) і EcoRV. Поліморфізми ApaI, BsmI і TaqI можуть змінювати схему зв'язування VDR з вітаміном D або його аналогами та пов'язаними сигнальними шляхами [50, 58]. Також повідомляється, що поліморфізм FokI і Cdx2 змінює деякі фізіологічні функції вітаміну D [3]. Усі ці SNP пов'язані з підвищеним ризиком появи ожиріння та інших метаболічних хвороб, рахіту, остеоартриту, нефролітіазу, серцево-судинних хвороб, раку тощо [58].

Отже, менший вміст вітаміну D у сироватці крові і поліморфізм гена VDR пов'язані зі схильністю до ожиріння у дітей і його тяжкими наслідками. Позаяк існує зв'язок ожиріння з дефіцитом вітаміну D і поліморфізмом гена VDR, це може допомогти визначити особливості VDR, які передбачають підвищений ризик появи ожиріння, що може сприяти визначенню нових лікарських стратегій для такого метаболічного стану. Це також допоможе розширити обізнаність серед загалу щодо психосоціальних і клінічних наслідків дефіциту вітаміну D і поліморфізму гена VDR у дітей із ожирінням.

Опис клінічного випадку. Ми врахували доволі велику кількість отриманих показників і наводимо лише ті, що виходили за межі референтних значень вікової норми або мали істотне діагностичне значення.

Дитина М., дівчинка, 15 років 11 міс.

Клінічний діагноз: ожиріння, дефіцит вітаміну D, дисліпідемія, інсулінорезистентність, лептинорезистентність, гіпотироз.

Скарги на поганий апетит зранку, посилений апетит у другій половині дня, споживає багато солодощів, макаронних виробів. У анамнезі: перенесені гострі респіраторні хвороби (три-чотири рази на рік), гайморит. Стан дитини під час огляду задовільний. Шкіра чиста, спостерігається помірна сухість шкіри на верхніх кінцівках, підвищена пітливість. Лімфатичні вузли не збільшені, дрібні поодинокі пальпуються в ділянці шиї. Підшкірна жирова тканина розвинута надмірно, складка на животі 4,5 см. Маса тіла перевищує нормативні вікові показники. ІМТ –31,5. АТ 135/80 мм рт. ст. ЧД (частота дихання) 19/хв. ЧСС (частота серцевих скорочень) 85/хв.

Перкуторно над легеньми чистий легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, звучні, незначна тахікардія (90/хв), на верхівці прослуховується легкий систолічний шум функційного характеру. Живіт м'який, помірно чутливий під час глибокої пальпації у ділянці висхідної кишки та сигми. Перкуторно – безболісно. Неврологічно: дитина поводить адекватно, відповідно до віку. Свідомість чітка, рефлекси живі D=S, вогнищевих ознак ураження ЦНС немає, менінгеальних симптомів немає. Поставка струнка, проте є незначна тенденція до сколіозу: правий кут лопатки вище від лівого на 0,5 см. Місячні нерегулярні, болісні.

Під час обстеження виявлено зміни: сечова кислота – 405,0 мкмоль/л, холестерин – 6,08 ммоль/л, тригліцериди – 1,7 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,14 ммоль/л, ЛПНЩ –

3,5 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,44 ммоль/л, холестерин не-ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) – 3,94, коефіцієнт атерогенності – 3,46; 25-гідроксивітамін D, 25(OH)D – 17,0 нг/мл, еозінофільний катіонний білок – 34,8 нг/мл; лептин – 28,72, мутація метилентетрагідрофолатредуктаза (гетерозиготне носійство), мутація метіонін-синтаза редуктаза (гомозиготне носійство), глюкоза – 4,41 ммоль/л, інсулін 26,3 мкОд/мл; розрахунок індексу НОМА -5,15. Тиростимулювальний гормон (ТТГ) – 4,98 мкМО/мл; Т4 – 1,0 нг/дл, Т3 – 3,1 нг/дл,

УЗД щитоподібної залози: розташування: типове. Розміри залози. Права частка 11,29 x 14,57 x 45,10 мм. Об'єм – 3,88 см³ за норми (за J. Brunn) 1,65–3,03 см³. Ліва частка: 12,65 x 15,98 32,36 мм. Об'єм – 3,43 см³ за норми (за J. Brunn) 1,44–2,92 см³. Загальний об'єм – 7,31 см³ за норми (за J. Brunn) 3,13–5,91 см³. Першийок залози – 3,9 мм. Структура тканини: неоднорідна: за рахунок множинних гіпоехогенних включень різної форми та величини максимальним розміром до 2,8 мм; ехогенність: звичайна, контури: рівні. Об'ємні утвори: в товщі правої частки визначається псевдовузол розміром 11,0 x 6,4 мм. Під час проведення доплерографії васкуляризація залози ледь посилена. Регіональні лімфатичні вузли: не змінені.

Під час проведення апаратної імпеданетрії констатовано наявність надмірної маси жиру в організмі дитини з його аномальним абдомінальним розподілом.

Призначене лікування. Харчування згідно з індивідуально створеним меню, з метою зниження інсулінорезистентності, лептинорезистентності – триразове харчування, без перекусів. Для ліпшого засвоєння їжі – їсти повільно, усвідомлено, ретельно пережовувати. Збільшити споживання води до 30 мл на кожний 1 кг маси тіла. Нормалізувати сон – 8–9 годин (засинати до 22 год.) Збільшити рухову активність (не менше 12 тис. кроків за день).

Медикаментозна корекція

- Берберин (Berberine) 500,0 мг по 1 капсулі перед їдою двічі на добу, тривалість 1 місяць.
- Таурин (Taurine) 500,0 мг по 1 капсулі двічі на добу перед їдою (обов'язково вранці), тривалість 1 місяць.
- Омега 3 (EPA-DHA Extra Strenght) по 1 капсулі двічі на день після їди, тривалість 3 місяці.
- Вітамін D (Vitamin D) 3000 IU по 1 таблетці розсмоктувати після сніданку, тривалість 3 місяці.
- Йодин Тирозин (Iodine & Tyrosine) по 1 капсулі 1 раз на добу перед їдою вранці, тривалість 3 місяці.

Висновки. Недостатність вітаміну D є епідемією світового масштабу, що спричинює занепокоєння серед лікарів і дослідників різного фаху. Результати досліджень свідчать про його провідну роль у виникненні метаболічних порушень, у тому числі ожиріння у дітей і підлітків. Огляд сучасних наукових джерел підтвердив важливий вплив вітаміну D на

основні біохімічні та метаболічні процеси в організмі людини, його важливу роль у виникненні ожиріння та різноманітних ускладнень у дітей і підлітків. Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння у дітей і підлітків вимагає дослідження низки біохіміч-

них параметрів, які включають вміст сироваткового вітаміну D, показники білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, лептину, гормонів щитоподібної залози. Доцільно проводити апаратну імпедансметрію та ультразвукове обстеження щитоподібної залози.

Список літератури

1. Akter R, Afrose A, Sharmin S, Rezwan R, Rahman MR, Neelotpol S. A comprehensive look into the association of vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphism with obesity in children. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113285>
2. Alaklabi AM, Alsharairi NA. Current evidence on vitamin D deficiency and metabolic syndrome in obese children: What does the evidence from Saudi Arabia tell us? *Children (Basel).* 2018;5(1):11. <https://doi.org/10.3390/children5010011>
3. Alathari BE, Sabta AA, Kalpana CA, Vimalaswaran KS. Vitamin D pathway-related gene polymorphisms and their association with metabolic diseases: A literature review. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1701-1729. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00561-w>
4. Al-Eisa AA, Haider MZ. Vitamin D receptor gene TaqI and Apal polymorphisms and steroid responsiveness in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:187-192. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S111538>
5. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(3):247-260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>
6. Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier JF. Vitamin D and obesity/adiposity-A brief overview of recent studies. *Nutrients.* 2022;14(10):2049. <https://doi.org/10.3390/nu14102049>
7. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015;35(1):28-41.
8. Chen H, Lin RJ, Schiltz RL, Chakravarti D, Nash A, Nagy L et al. Nuclear receptor coactivator ACTR is a novel histone acetyltransferase and forms a multimeric activation complex with P/CAF and CBP/p300. *Cell.* 1997;90(3):569-580. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80516-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80516-4)
9. Colak R, Anil M, Yasar F, Rahmi Bakiler A, Pirgon O, Helvacı M, Dündar B. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr.* 2020;27(3):140-145. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.12.005>
10. Corica D, Zusi C, Olivieri F, Marigliano M, Piona C, Fornari E et al. Vitamin D affects insulin sensitivity and β -cell function in obese non-diabetic youths. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):439-450. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0369>
11. Cunha KA, Magalhães EI, Loureiro LM, Sant'Ana LF, Ribeiro AQ, Novaes JF. Ingestão de cálcio, níveis séricos de vitamina D e obesidade infantil: existe associação? [Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: is there an association?]. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):222-229. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.001>
12. Darwish H, DeLuca HF. Vitamin D-regulated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1993;3(2):89-116.
13. Delvin EE, Lambert M, Levy E, O'Loughlin J, Mark S, Gray-Donald K, Paradis G. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr.* 2010;140(5):987-991. <https://doi.org/10.3945/jn.109.112250>
14. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH) D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010;268(5):501-510. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x>
15. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):e248. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.50>
16. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(3):387-396. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.119>
17. Ebihara K, Masuhiro Y, Kitamoto T, Suzawa M, Uematsu Y, Yoshizawa T, Ono T et al. Intron retention generates a novel isoform of the murine vitamin D receptor that acts in a dominant negative way on the vitamin D signaling pathway. *Mol Cell Biol.* 1996;16(7):3393-3400. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.7.3393>
18. Ekbom K, Marcus C. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta Paediatr.* 2016;105(10):1192-1197. <https://doi.org/10.1111/apa.13363>
19. Faghfouri AH, Faghfuri E, Maleki V, Payahoo L, Balmoral A, Khaje Bishak Y. A comprehensive insight into the potential roles of VDR gene polymorphism in obesity: A systematic review. *Arch Physiol Biochem.* 2022;128(6):1645-1657. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1788097>
20. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: A meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(3):273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.006>
21. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):679-681. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.032>
22. Freedman LP. Increasing the complexity of coactivation in nuclear receptor signaling. *Cell.* 1999;97(1):5-8. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80708-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80708-4)
23. Gün E, Uzun H, Bolu S, Arslanoğlu İ, Kocabay K. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance independently of obesity in children ages 5-17. *Prim Care Diabetes.* 2020;14(6):741-746. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.006>
24. Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: The role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes.* 2013;62(9):2997-3004. <https://doi.org/10.2337/db13-0473>
25. Halline AG, Davidson NO, Skarosi SF, Sitrin MD, Tietze C, Alpers DH, Brasitus TA. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on proliferation and differentiation of Caco-2 cells. *Endocrinology.* 1994;134(4):1710-1717. <https://doi.org/10.1210/endo.134.4.8137734>

26. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH et al. Thenuclearvitamin D receptor: Biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res.* 1998;13(3):325-349. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.3.325>
27. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(3):252-256. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719779>
28. Hossain HT, Islam QT, Khandaker MAK, Ahasan HN. Study of Serum Vitamin D Level in Different Socio-Demographic Population - A Pilot Study. *J Medicine.* 2017;19(1):22-29. <https://doi.org/10.3329/jom.v19i1.34836>
29. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3973-3981. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2822>
30. Islam MZ, Bhuiyan NH, Akhtaruzzaman M, Allardt CL, Fogelholm M. Vitamin D deficiency in Bangladesh: A review of prevalence, causes and recommendations for mitigation. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022;31(2):167-180.
31. Kaddam IM, Al-Shaikh AM, Abaalkhail BA, Asseri KS, Al-Saleh YM, Al-Qarni AA et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its associated factors in three regions of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2017;38(4):381-390. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.4.18753>
32. Kamale V, Sharma P, Yewale Y, Thamke R. Role of vitamin D in health and diseases in children. *New Indian J Pediatr.* 2022;4(4):211-230.
33. Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J Biochem.* 2000;127(5):717-722. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022662>
34. Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;18(2):45-54. <https://doi.org/10.6065/apem.2013.18.2.45>
35. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, Burgess JR, Teegarden D. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;112(1-3):122-126. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.09.006>
36. Liu X, Xian Y, Min M, Dai Q, Jiang Y, Fang D. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China. *Clin Chim Acta.* 2016;455:64-67. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.01.023>
37. Luong KV, Nguyen LT. Beneficial role of vitamin D3 in the prevention of certain respiratory diseases. *Ther Adv Respir Dis.* 2013;7(6):327-350. <https://doi.org/10.1177/1753465813503029>
38. Mawer EB, Backhouse J, Holman CA, Lumb GA, Stanbury SW. The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clin Sci.* 1972;43(3):413-431. <https://doi.org/10.1042/cs0430413>
39. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses.* 2003;61(5-6):535-542. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00227-5](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00227-5)
40. Motlaghzadeh Y, Sayarifard F, Allahverdi B, Rabbani A, Setoodeh A, Sayarifard A, Abbasi F et al. Assessment of vitamin D status and response to vitamin D3 in obese and non-obese Iranian children. *J Trop Pediatr.* 2016;62(4):269-275. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv091>
41. Mueller E. Understanding the variegation of fat: novel regulators of adipocyte differentiation and fat tissue biology. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):352-357. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.031>
42. Murni IK, Sulistyoningrum DC, Oktaria V. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: Implications for the Asia Pacific Region. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(Suppl 1):S8-S19.
43. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptorligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-687. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0002>
44. Peterson CA, Belenchia AM. Vitamin D deficiency & childhood obesity: a tale of two epidemics. *Mo Med.* 2014;111(1):49-53.
45. Plesner JL, Dahl M, Fonvig CE, Nielsen TRH, Kloppenborg JT, Pedersen O et al. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):53-61. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0246>
46. Rachez C, Lemon BD, Suldan Z, Bromleigh V, Gamble M, Näär AM et al. Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. *Nature.* 1999;398(6730):824-828. <https://doi.org/10.1038/19783>
47. Rahman S, Islam MT, Alam DS. Obesity and overweight in Bangladeshi children and adolescents: a scoping review. *BMC Public Health.* 2014;14:70. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-70>
48. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol (Oxf).* 2014;210(4):733-753. <https://doi.org/10.1111/apha.12246>
49. Roth CL, Efers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin d deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101. <https://doi.org/10.1155/2011/495101>
50. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic Factors and molecular mechanisms of vitamin D and Obesity Relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(2):89-99. <https://doi.org/10.1159/000490669>
51. Saad M, El-Askary A. Vitamin D receptor gene polymorphism among Egyptian obese children. *Asian J Clin Nutrition.* 2017;9:24-29. <https://doi.org/10.3923/ajcn.2017.24.29>
52. Shapses SA, Lee EJ, Sukumar D, Durazo-Arvizu R, Schneider SH. The effect of obesity on the relationship between serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):E886-890. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3369>
53. Shen F, Wang Y, Sun H, Zhang D, Yu F, Yu S et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with triceps skin fold thickness and body fat percentage but not with body mass index or waist circumference in Han Chinese. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):97. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1027-2>
54. Siddiqee MH, Bhattacharjee B, Siddiqi UR, Rahman MM. High burden of hypovitaminosis D among the children and adolescents in South Asia: A systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr.* 2022;41(1):10. <https://doi.org/10.1186/s41043-022-00287-w>
55. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(7):517-524. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.04.002>

56. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):e152-161. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1711>
57. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: A review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1618. <https://doi.org/10.3390/ijms19061618>
58. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1-2):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
59. Villalba-Heredia L, Comeras-Chueca C, González-Agüero A, Domingo-Del-Val D, Calmarza P, Vicente-Rodríguez G et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiorespiratory fitness in prepubertal overweight and obese children. *Nutrients*. 2021;13(5):1597. <https://doi.org/10.3390/nu13051597>
60. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.
61. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):644-649. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.005>
62. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
63. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
64. Yahyaoui S, Jmal L, Sammoud A, Abdenebi M, Jmal A, Boukthir S. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in Tunisian children with obesity. *Tunis Med*. 2019;97(12):1353-1356.
65. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:103. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00103>
66. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):888-894. <https://doi.org/10.1210/jc.86.2.888>

Стаття надійшла до редакції журналу 10.12.2023 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Сучасний погляд на проблеми забезпечення вітаміном D у дітей і підлітків із ожирінням (огляд літератури, опис клінічного випадку)

М. С. Яцула, С. Л. Няньковський

Вступ. Недостатність вітаміну D вважається епідемією світового масштабу. Інформація з літературних джерел свідчить про його провідну роль у виникненні метаболічних порушень, у тому числі ожиріння у дітей і підлітків.

Мета. Здійснити огляд сучасної літератури, присвяченої проблемі недостатності вітаміну D у дітей і підлітків з ожирінням, описати клінічний випадок дитини з ожирінням, дефіцитом вітаміну D та супутніми метаболічними розладами.

Матеріали й методи. Проаналізовано літературні джерела із застосуванням контент-аналізу, методу системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичного методу вивчення актуальних наукових досліджень стосовно проблеми дефіциту вітаміну D у дітей і підлітків із ожирінням. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: діти, підлітки, інсулінорезистентність, ожиріння, дефіцит вітаміну D, поліморфізм гена VDR (Vitamin D Receptor), лептини, адипоцити.

Проаналізовано 66 джерел англійською мовою, у яких висвітлено ролі вітаміну D в метаболічних процесах людини, його зв'язок із ожирінням, механізми виникнення дефіциту, в тому числі через інгібувальний вплив лептину та інтерлейкіну 6, особливості біологічної дії вітаміну D через ядерний VDR-опосередкований контроль функційних генів, з'ясовано поширеність дефіциту вітаміну D у дітей із ожирінням у різних країнах.

Описано клінічний випадок пацієнтки з ожирінням, дефіцитом вітаміну D та характерними біохімічними змінами, властивими цій патології.

Висновки. Недостатність вітаміну D спричинює занепокоєння серед лікарів і дослідників різного фаху. Результати досліджень свідчать про його провідну роль у виникненні метаболічних порушень, у тому числі ожиріння у дітей і підлітків. Огляд сучасних наукових джерел підтвердив важливий вплив вітаміну D на основні біохімічні та метаболічні процеси в організмі людини, його важливу роль у виникненні ожиріння та різноманітних ускладнень у дітей і підлітків. Надлишкова маса тіла або ожиріння у дітей і підлітків вимагає дослідження низки біохімічних параметрів, які включають вміст сироваткового вітаміну D, показники

білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, лептину, гормонів щитоподібної залози. Доцільно проводити апаратну імпедансметрію та ультразвукове обстеження щитоподібної залози.

Ключові слова: діти, підлітки, інсулінорезистентність, ожиріння, дефіцит вітаміну D, поліморфізм гена VDR, лептини, адипоцити.

Contemporary Perspectives on Vitamin D Provision in Children and Adolescents with Obesity (Literature Review, Clinical Case Description)

M. Yatsula, S. Nyankovsky

Introduction. Vitamin D deficiency is currently considered a global epidemic. Recent data highlight its pivotal role in the development of metabolic disorders, including obesity in children and adolescents.

The aim of the study. To review current literature on the problem of vitamin D provision in children and adolescents with obesity, and to present a clinical case of a child with obesity, vitamin D deficiency, and accompanying metabolic disorders.

Materials and methods: The study included literary review using content analysis, systemic and comparative analysis methods, as well as biblio-semantic methods to explore current data on the problem of vitamin D provision in children and adolescents with obesity. Sources included PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate databases using keywords as follows: children, adolescents, insulin resistance, obesity, vitamin D deficiency, VDR (Vitamin D Receptor) gene polymorphism, leptin, adipocytes. 66 English-language articles were analyzed, highlighting the role of vitamin D in human metabolic processes, its association with obesity, mechanisms of its deficiency impact including the inhibitory effect of leptin and interleukin 6, and the peculiarities of vitamin D biological action through nuclear VDR-mediated control of target genes. The prevalence of vitamin D deficiency in obese children in various countries was determined.

Results. Obesity can induce altered protein binding and accelerated metabolic clearance of 25(OH)D, leading to reduced levels of 25(OH)D in the blood serum. It was identified that lower serum vitamin D levels and VDR gene polymorphism are associated with a predisposition to obesity in children and its severe consequences, this link apparently can help to identify VDR features that predict an increased risk of developing obesity, potentially leading to new therapeutic strategies for this metabolic condition. This will also increase public awareness about the psychosocial and clinical consequences of vitamin D deficiency and VDR gene polymorphism in obese children. Children with excessive weight and obesity are often diagnosed with hypovitaminosis, including vitamin D deficiency. Many studies around the world have found that vitamin D deficiency in obese children is at a critical stage and requires a change in diagnostic and treatment strategies.

The clinical case described involves a patient who had obesity in association with vitamin D deficiency, and characteristic biochemical changes typical of this pathology. Biochemical indices included vitamin D deficiency, dyslipidemia, insulin resistance, leptin resistance, and hypothyroidism. Bioimpedance analysis revealed the presence of excessive body fat and its abnormal abdominal distribution in the child.

Conclusions. Currently vitamin D deficiency is considered a global epidemic, causing concern among physicians and researchers of various specialties. Recent data underscore its leading role in the onset of metabolic disorders, including obesity in children and adolescents. The literature review confirmed the significant impact of vitamin D on the primary biochemical and metabolic processes in the human body, its crucial role in the emergence of obesity and various complications in children and adolescents. The presence of overweight or obesity in these patients requires a number of laboratory indeces, including serum vitamin D, leptin and thyroid hormones levels, protein, carbohydrate and lipid metabolism parameters, to be estimated. The use of bioimpedance analysis and ultrasound examination of the thyroid gland is advisable.

Keywords: children, adolescents, insulin resistance, obesity, vitamin D deficiency, VDR gene polymorphism, leptin, adipocytes.

Відомости про авторів:

1. Яцула Марта Степанівна; Львівський національний медичний університет імени Данила Галицького, кафедра педіатрії № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)291-78-51); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79014, м. Львів, вул. Братів Михновських, 23; +38(067)272-38-85; dr.yatsula@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>
2. Няньковський Сергій Леонідович; Львівський національний медичний університет імени 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; +38(067)773-47-44; nianksl@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

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.

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 крайніх 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 їхнє обговорення; 5) висновки; 6) список літератури.

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можна оформити 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 подано 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 Фармакопеею (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 відповідає методика їхнього 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, лівє – 2,0 см.

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їхнього написання доцільно утворити аббревіатуру.

2.7. Не використовувати примусовий і ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Покликання 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 подавати безпосередньо в тексті після абзаців, де на них розміщено покликання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч писати 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) позначати як «Рис.», уміщувати в тексті після покликання на них та нумерувати за порядком посилання. Фотографії пацієнтів уміщувати з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починатися 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 їхнього бажаного розташування ставити квадратик із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

3. Список використаної літератури подавати за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їхнім 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». Авторів укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузєва, 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 крайніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, у оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давности). Кожне джерело починати з окремого рядка. Покликання 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 мовою, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме 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) українською мовою.

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, німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

7. У кінці статті подати **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 тексту 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 файла вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, 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 повертає.

2. Усі статті рецензують інкогніто експерти за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їхнє наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автори відповідальні за зміст і вірогідність публікації, 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 їхнього 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. Юрія Руфа, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Фаурі Оксані Петрівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», II поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Юрія Руфа, 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 ONSORT standart (<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 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 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 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, Yuriy Ruf 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 Yuriy Ruf Street, Lviv, 79010, Ukraine.