

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 2 (56) 2022

Ужгород – 2022

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болджар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 08.09.2022 р. протокол № 7.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 12.09.2022 р.
Зам. № 0123. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 08.09.2022 p., № 7.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 12.09.2022.
Order №0123. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тактика хірургічного лікування імплантаційних тромбів нижньої порожнистої вени II-IV рівнів при раку лівої нирки

Болдіжар П.О., Корсак В.В., Болдіжар О.О., Ганько А.А. 6

Принципи вибору опромінення при комплексному лікуванні раку прямої кишки

Чобей С.М., Куценко А.Ю., Язиков О.С., Бедей Н.В., Павук Ф.М. 13

Криптогенний цироз печінки (клінічний випадок)

Горленко О.М., Коссей Г.Б., Пушкаренко О.А., Спінаті М.В., Студеняк В.М. 18

Метаболічна активність процесів колагеноутворення при хронічній патології органів дихання у дітей

Банадига Н.В. 25

До питання стоматологічного здоров'я дитячого населення

Рогач І.М., Погоріляк Р.Ю. 31

Бальнеотерапія як ефективний метод лікування та профілактики ускладнень цукрового діабету 2 типу

Рогач І.М., Рего О.Ю. 35

Комплексна оцінка автономної регуляції у дітей молодшого шкільного віку з надмірною вагою тіла за допомогою ПАРС

Петрик К.Ю., Паламарчук О.С. 43

Оцінка впливу факторів ризику на формування дистального прикусу в осіб віком від 15 до 18 років із використанням комплексної гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики як профілактика ускладнень протетичної реабілітації пацієнтів

Фера М.О., Криванич В.М., Кенюк А.Т., Фера О.В., Пензелік І.В., Маруха Р.Ю., Криванич А.В., Липчей Н.О., Пацан Г.Ю. 51

Сучасні можливості ефективного лікування коморбідних хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з цукровим діабетом 2 типу, на тлі надмірної маси тіла

Рішко О.А., Дербак М.А., Ігнатко Я.Я., Блецькан В.Т., Феделеш С.Е., Сич П.Р. 62

Оцінка впливу ТЕС-терапії на мікробіоту порожнини рота при рановому процесі

Домище М.Ю., Маляр А.В., Маляр В.А. 71

Актуальні проблеми вакцинації від SARS-COV 2-19

Турияниця С.М., Корчинська О.О., Петров В.О., Балога О.А. 75

Метаболічний статус підлітків з артеріальною гіпертензією та діагностованою дисфункцією ендотелію

Горленко О.М., Сочка Н.В., Томей А.І., Курах Д.Й. 81

COVID-19 та ураження серця у дорослих і дітей: комплексний огляд сучасної літератури

Кішко О., Кішко Н., Дзіва М. 88



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Tactics of surgical treatment of implantation thrombi of the inferior vena cava II-IV levels in tumors of the left kidney

Boldizhar P.O., Korsak V.V., Boldizhar O.O., Hanko A.A. 6

Principles of choice of irradiation in complex treatment of rectal cancer

Chobey S.M., Kutsenko A.Yu., Yazykov O.S., Bedey N.V., Pavuk F.M. 13

Cryptogenic cirrhosis of the liver (clinical case)

Horlenko O.M., Kossei G.B., Pushkarenko O.A., Spinati M.V., Studenyak V.M. 18

Metabolic activity of collagen formation processes in chronic respiratory pathology in children

Banadyha N.V. 25

On the question of dental health of the children population

Rohach I.M., Pohorilyak R.Yu. 31

Balneotherapy as an effective method of treatment and prevention of complications of type 2 diabetes

Rohach I.M., Reho O.Yu. 35

Comprehensive assessment of autonomic regulation in overweight elementary school children using PARS

Petryk K.Yu., Palamarchuk O.S. 43

Assessment of the risk factors influence regarding the development of distal bite by using complex hygienic and clinical-laboratory diagnostics as prevention of complications of prosthetic rehabilitation of patients

Fera M.O., Kryvanych V.M., Keniuk A.T., Fera O.V., Penzelyk I.V., Marukha R.Yu., Kryvanych A.V., Lypchey N.O., Patsan H.Yu. 51

Current possibilities of effective treatment of co-morbid patients with arterial hypertension combined with type 2 diabetes mellitus on the background of overweight

Rishko O.A., Derbak M.A., Ihnatko Y.Ya., Bletskan V.T., Fedelelesh S.E., Sych P.R. 62

Evaluation of the effect of TES therapy on the microbiota of the oral cavity during the wound process

Domyshche M.Y., Malyar A.V., Malyar V.A. 71

Actual problems of vaccination against sars-cov 2-19

Turianytsia S.M., Korchyńska O.O., Petrov V.O., Baloha O.A. 75

Metabolic status of adolescents with arterial hypertension and diagnosed endothelial dysfunction

Horlenko O.M., Sochka N.V., Tomei A.I., Kurakh D.Y. 81

COVID-19 and heart involvement in adults and pediatric patients: an up-to-date comprehensive review

Kiško A., Kiško N., Dzivá M. 88



УДК 616.61-006-031.3:616.146.2-005.6]-089
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.6-12

ТАКТИКА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ІМПЛАНТАЦІЙНИХ ТРОМБІВ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ II-IV РІВНІВ ПРИ РАКУ ЛІВОЇ НИРКИ

Болдіжар П. О.¹, Корсак В. В.¹, Болдіжар О. О.², Ганько А. А.¹

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб; ²кафедра загальної хірургії, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* На сьогоднішній день, незважаючи на наявність величезного арсеналу імунохіміо-терапевтичних засобів та сучасних джерел радіаційного випромінювання, основним методом лікування раку нирки, ускладненого пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени (НПВ), залишається хірургічний. Хірургічне лікування імплантаційних тромбів НПВ при пухлинах лівої нирки на відміну від пухлин правої нирки має цілий ряд особливостей, які чітко не висвітлені і потребують свого вирішення.

Мета дослідження. Запропонувати та впровадити у клінічну практику тактичні прийоми та черговість хірургічних маніпуляцій при раку лівої нирки з імплантаційними тромбами НПВ II–IV рівнів.

Матеріали та методи. У дослідження включено 17 хворих з раком лівої нирки, ускладненим імплантаційним тромбом НПВ. Пацієнти знаходились на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» у період з 2005 по 2021 рр. Рівень поширення пухлинного тромбу НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо 2004 року: II рівень тромбу діагностовано у 10 (58,8%), III рівень – у 5 (17,6%), IV рівень – у 2 (11,8%) пацієнтів. У 4 (23,5%) хворих пухлинний тромб поєднувався з низхідним флеботромбозом НПВ, клубових і стегнових вен. Усі хворі прооперовані з трансабдомінального доступу за типом «шеврон» або «мерседес» із застосуванням техніки мобілізації органів «en block» у правих та лівих відділах черевної порожнини та заочеревинного простору. При III та IV рівнях пухлинного тромбу під час каватромбектомії використовували методику piggyback мобілізації печінки чи маневр liver-hanging та прийом Прингла. При IV рівні пухлинного тромбу виконували циркулярну діафрагмотомію у сухожильному центрі діафрагми над НПВ. У 52,9% випадків застосовано механічну апаратну кавалікацію.

Результати досліджень. У жодному з випадків не зафіксовано епізодів периопераційної тромбоемболії легеневої артерії або післяопераційної летальності.

Висновки. Запропонована етапність трансабдомінальної хірургічної тактики при видаленні пухлинних тромбів II–IV рівнів при раку лівої нирки, яка передбачає першочергову каватромбектомію та відновлення кровотоку по НПВ без застосування апарату штучного кровообігу, зумовлює успіх та радикальність лікування хворих даної групи.

Ключові слова: ліва нирка, рак, нижня порожниста вена, тромб, тромбектомія.

Tactics of surgical treatment of implantation thrombi of the inferior vena cava II-IV levels in tumors of the left kidney

Boldizhar P.O., Korsak V.V., Boldizhar O.O., Hanko A.A.

Abstract. *Introduction.* Today, despite the presence of a huge arsenal of immunochemotherapy agents and modern sources of radiation, the main method of treating kidney cancer complicated by tumor thrombosis of the inferior vena cava (IVC) remains surgical. Surgical treatment of implantation thrombus of the IVC in tumors of the left kidney, in contrast to tumors of the right kidney, has a number of features that are not clearly explained and need to be solved.

Purpose of the study. To propose and introduce into clinical practice tactical techniques and the sequence of surgical manipulations for cancer of the left kidney with implantation thrombi of the IVC II-IV levels.

Materials and method. The study included 17 patients with cancer of the left kidney, complicated by an implantation thrombus of the IVC. The patients were treated in the Communal non-profit enterprise «Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak» in the period from 2005 to 2021. The level of extension of tumor thrombus by IVC was determined according to the classification of the Mayo clinic: thrombus level II was diagnosed in 10 (58.8%), level III – in 5 (17.6%), level IV – in 2 (11.8%) patients. In 4 (23.5%) patients, the tumor thrombus was combined with descending phlebotrombosis of the IVC, iliac and femoral veins. All patients underwent surgery with a «chevron» or «mercedes» transabdominal approach using



the «en block» organ mobilization technique in the right and left abdominal and retroperitoneal regions. At levels III and IV of a tumor thrombus during cavatrombectomy, the piggyback technique of liver mobilization, the liver-hanging maneuver and Pringle were used. At the IV level of the tumor thrombus, a circular diaphragmotomy was performed in the tendinous center of the diaphragm above the IVC. In 52.9% of cases, hardware cavaplication was used.

Results. No episodes of perioperative pulmonary embolism or postoperative mortality were recorded in any of the cases.

Conclusion. The proposed phasing of transabdominal surgical tactics for the removal of tumor thrombi of levels II-IV in left kidney cancer, which involves primary cavatrombectomy and restoration of blood flow through the IVC without the use of an artificial circulatory device, determines the success and radicality of the treatment of patients of this group.

Key words: left kidney, cancer, inferior vena cava, thrombus, thrombectomy.

Вступ

Незважаючи на те, що рак нирки (РН) трапляється у 2–3% серед усіх онкологічних захворювань дорослого населення, ця хвороба посідає 14 місце у світі серед найбільш розповсюджених форм злоякісних пухлин [1, 2]. Особливістю клінічного перебігу, яка притаманна РН, є його схильність до поширення по нирковій і нижній порожнистій венах у вигляді пухлинного тромбу, що діагностують у 4–14% хворих [3, 4]. Ураження лівої нирки раковим процесом і лівобічну пухлинну венозну інвазію діагностують значно рідше, ніж правої [3].

На сьогоднішній день, незважаючи на наявність величезного арсеналу імунохіміотерапевтичних засобів та сучасних джерел радіаційного випромінювання, основним методом лікування раку нирки, ускладненого пухлинним тромбозом НПВ, залишається хірургічний. Переважна більшість публікацій висвітлюють тактику хірургічного лікування при ракові правої нирки з пухлинним тромбозом НПВ, тоді як повідомлення про хірургічне лікування раку лівої нирки з пухлинним тромбозом НПВ мають одиничний характер [5, 6]. І якщо хірургічне лікування неускладнених форм раку нирки це практично вирішена проблема і не викликає сумніву, то при раку правої, а особливо лівої нирки з імплантаційним тромбом системи НПВ виникає ціла низка питань, починаючи від: як лікувати, яким доступом, яка черговість хірургічних маніпуляцій,

використовувати апарат штучного кровообігу чи ні; і закінчуючи: як попередити тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) під час та після операції? Це частина питань проблеми, яка потребує свого вирішення.

Мета дослідження

Запропонувати та впровадити у клінічну практику тактичні прийоми та черговість хірургічних маніпуляцій при раку лівої нирки з імплантаційними тромбами НПВ II–IV рівнів.

Матеріали та методи

Нами обстежено та проліковано 17 пацієнтів із раком лівої нирки, ускладненим пухлинним тромбозом НПВ, у Комунальному некомерційному підприємстві «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» у період з 2005 по 2021 рр. Вік пацієнтів варіював від 32 до 73 років, середній вік склав 57,8 року. Чоловіків було 12 (70,6%), жінок – 5 (29,4%).

Усім пацієнтам проведено обстеження в обсязі: фізикального, лабораторних, апаратних (ультразвукових, рентген-радіологічних), морфологічного методів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів статистики.

Поширення пухлинного тромбу по НПВ визначали згідно з класифікацією клініки Мейо 2004 року [3] (табл. 1):

Таблиця 1

Розподіл хворих за рівнями пухлинного тромбозу НПВ

Рівень тромбу	Абс. (n=17)	%
II	10	58,8
III	5	17,6
IV	2	11,8



Хірургічне втручання у всіх випадках проведено з трансабдомінального доступу: у 10 (58,8%) – за типом «шеврон», у 7 (41,2%) – за типом «мерседес».

Перший етап операції передбачав проникнення у правий відділ заочеревинного простору шляхом мобілізації сліпої і висхідної ободової кишки, печінкового згину ободової кишки за методом Каттеля-Брааша та дванадцятипалої кишки за методом Кохера. Наступний етап – це безпосередньо венозний етап, який складався з мобілізації НПВ від інфраренального до супраренального сегментів та мобілізації правої і лівої ниркових вен.

При II рівні пухлинного тромбу, після васкулярної ізоляції ділянки інтересу НПВ (правило 4 турнікетів), виконували поздовжній розтин НПВ по її передньо-бічній поверхні у інтер-супраренальному сегментах, починаючи від гирла лівої ниркової вени, довжиною 4–5 см. Через каватомну рану вивихували і видаляли тромб у напрямку до ураженої лівої ниркової вени (НВ) з подальшим пригирловим відсіканням лівої НВ від НПВ. Каватомний дефект ушивали безперервним обвивним швом синтетичною монофіламентною ниткою 4/0, що не розсмоктується. Дана методика застосована у 2 (20%) з 10 випадків, коли були відсутні ознаки інвазії пухлинного тром-

бу у стінку НПВ. У 8 (80%) пацієнтів з наявністю інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ, після вивихування основної маси краніальної частини тромбу була виконана резекція НПВ із наступним відновленням цілісності НПВ.

При III та IV рівнях пухлинного тромбу НПВ тактичні прийоми каватромбектомії передбачали застосування piggyback чи liver-hanging мобілізації печінки, прийому Прингла, циркулярної діафрагмотомії та методики пальцевого «здоювання» верхівки пухлинного тромбу.

Техніка мобілізації печінки. Після проникнення у черевну порожнину перетинали весь зв'язковий апарат печінки, що застосовується при методиці ортотопічної трансплантації печінки. З урахуванням особливостей венозного повернення від печінки у ретропечінковий сегмент НПВ, перев'язували і розтинали всі задні печінкові вени. Печінка залишалася фіксованою за рахунок правої, проміжної та лівої печінкових вен. Після цього виконували ротацію правої частки печінки за методикою piggyback у ліве підребер'я (рис. 1) або здійснювали підйом печінки за допомогою стрічки (маневр liver-hanging), що дозволило оголити передню поверхню ретропечінкового та інфраредіафрагмового сегментів НПВ.



Рис. 1. Печінка мобілізована за методикою piggyback (вигляд операційної рани).

У 5 (71,4%) з 7 пацієнтів із III–IV рівнями пухлинного тромбу було застосовувано маневр Прингла. Судинний затискач накладали на печінково-дванадцятипалу зв'язку без її повного виділення або після розтину малого чепця з наступним скелетуванням зв'язки. Після перетискання зв'язки витримували паузу 3–5 хвилин, що сприяло зменшенню печінки в об'ємі та забезпечувало зручне вико-

нання ротації печінки ліворуч і доступ до ретропечкового та інфрардіафрагмового сегментів НПВ.

Етап діафрагмотомії. При IV рівні пухлинного тромбу у всіх 100% випадків для доступу до супрардіафрагмового сегменту НПВ була виконана циркулярна діафрагмотомія у сухожильному центрі діафрагми (рис. 2).

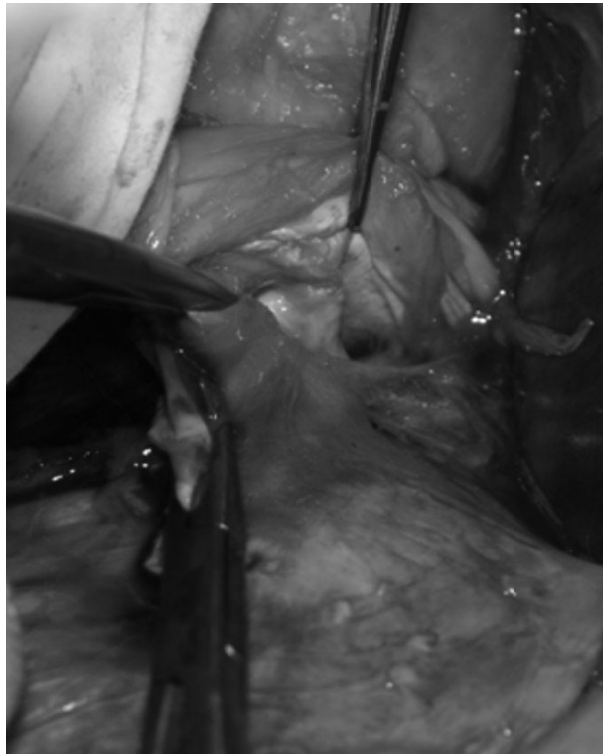


Рис. 2. Циркулярна діафрагмотомія довкола нижньої порожнистої вени (вигляд операційної рани).

Після діафрагмотомії виконували пальцеве зміщення верхівки тромбу до інфрардіафрагмового чи ретропечкового сегменту НПВ із наступним накладанням судинного затискача над верхівкою тромбу в одному з цих сегментів. Етап тромбектомії з НПВ передбачав розтин НПВ у поздовжньому напрямку від гирла лівої НВ у краніальному напрямку, через який видаляли тромб до ділянки інвазії. Після макроскопічної візуалізації площі стінки НПВ втягнутої в інвазію, виконували резекцію НПВ з повним висіченням гирла лівої нв.

У кожному випадку, каватромбектомію завершували ретельною ревізією інтими НПВ. Ліквідували дефект НПВ шляхом ушивання стінки, ушивання алозаплати чи протезу.

Інвазія пухлинного тромбу у стінку НПВ виявлена у 15 (88,2%) пацієнтів, що вимагало виконання у 14 (93,3%) з них поздовжньої резекції НПВ, у одного (7,7%) – циркулярної ре-

зекції НПВ з протезуванням трубчастим протезом Gore-tex. Лінія резекції НПВ проходила на відстані 3 мм від макроскопічної межі фіксації пухлинного тромбу до стінки НПВ.

Після відновлення цілісності НПВ, у 9 (52,9%) пацієнтів застосовано механічну апаратну каваплікацію: у 4 (44,4%) з них у інфраренальному; у 5 (55,6%) – у супраренальному сегменті НПВ.

Завершальним етапом операції було виконання лівобічної нефректомії та парааортальної лімфадектомії. Доступ у лівий заочеревинний простір здійснювали шляхом мобілізації селезінкового кута і низхідної ободової та сигмоподібної кишки за методом Метокса. Ліву ниркову артерію перев'язували після повного переведення кукси лівої НВ до лівої нирки та сформованого прямого доступу до лівої ниркової артерії. У всіх 17 пацієнтів була виконана парааортальна лімфадектомія.



Результати досліджень

Медіана тривалості часу операції склала 180 хв (121–307), медіана об'єму крововтрати – 580 мл (360–1100). Інтраопераційна травма селезінки, яка завершилася спленектомією була в одному (5,9%) випадку.

Пухлинний тромб НПВ видалено у всіх 100% випадків. У 2 (50%) з 4 хворих з поєднаним низхідним флеботромбозом повністю видалити геморагічний тромб було неможливо, операцію завершено кавалікацією, а пацієнти переведені на гепаринізацію з наступним переходом на тривалий прийом ривароксабана. Через 4 місяці зафіксовано часткову, а через 8 місяців – повну реканалізацію геморагічного тромбу.

Випадків інтраопераційної смертності чи ТЕЛА не зафіксовано. У ранньому та пізньому післяопераційних періодах будь-яких проявів ТЕЛА не зафіксовано.

Післяопераційні ускладнення виникли у 4 (23,5%) пацієнтів, це були виключно ускладнення I–II ступенів за класифікацією Clavien-Dindo.

У всіх випадках гістологічний різновид пухлини нирки співпадав із пухлинним тромбом НПВ і відповідав світлоклітинному варіанту нирково-клітинного раку. Інвазія пухлинного тромбу в стінку НПВ підтверджена гістологічно у 88,2% випадків. У 12 (70,6%) хворих верифіковано метастатичне ураження лімфатичних вузлів світлоклітинним нирково-клітинним раком.

У всіх 100% випадків збережено ламінарний кровоток по НПВ. Будь-яких ознак рецидиву пухлини у НПВ чи тромбозу в ділянці кавалікації не спостерігалось.

Загальна одно-, 3-, 5-річна виживаність склала 94,1%; 58,8%; 29,4% відповідно.

Незважаючи на те, що контингент пацієнтів склали хворі з раком лівої нирки, оперативне втручання розпочинали у правих відділах черевної порожнини й заочеревиного простору з виконання венозного етапу операції, який спрямований на видалення пухлинного тромбу, адже першочергова тромбектомія з НПВ є інтраопераційним засобом профілактики ТЕЛА.

Таким чином, немає жодної різниці в етапності, послідовності та техніці хірургічних прийомів при правобічному або лівобічному пухлинному тромбозі НПВ на етапі тромбектомії, який завжди є першочерговим. Особливості хірургічного лікування з'являються на етапі лівобічної нефректомії.

З хірургічної точки зору найбільшу загрозу виникнення ТЕЛА та труднощі відновлення НПВ становлять тромби, що оклюзують її просвіт. Ступінь інвазії цих тромбів у стінку вени та її довжину до хірургічного втручання практично неможливо передбачити. Остаточне рішення про обсяг хірургічного втручання приймається лише під час операції, після виконання каватомії та безпосереднього огляду ділянки інвазії тромбу у стінку вени [7]. Тому у випадку проростання стінки НПВ більш ніж на 2/3 довжини її окружності єдиним виходом є циркулярна резекція з наступним протезуванням НПВ. У свою чергу, пристінкові та флотуючі тромби мають, зазвичай, ділянку фіксації в інтерренальному сегменті у ділянці гирла лівої НВ по лівій задньо-бічній, або передньо-бічній поверхні з поширенням на супраренальний сегмент. У цих випадках подовжня резекція НПВ є достатньою для забезпечення абластики і радикальності видалення інвазивного пухлинного тромбу.

Третій та четвертий рівні локалізації імплантацийного тромбу піднімають складність хірургічних маніпуляцій до рівня трансплантології. Використання техніки трансплантації печінки з подальшою діафрагмотомією дозволяє успішно виконати каватромбектомію з трансабдомінального доступу, не вдаючись до застосування торакотомічних, у т.ч. стернотомічного доступів [8]. При цьому, виконується скелетування печінки, її ротація вліво з візуальним доступом до печінкових вен та НПВ. Зазвичай, незалежно від форми імплантацийного тромбу його верхівка легко піддається пальцевому зміщенню. Діафрагмотомія навколо НПВ дає можливість «здоїти» верхівку тромбу в інфрадіафрагмовий сегмент і нижче без торакотії і без використання апарату штучного кровообігу.

Методика *riggyback* мобілізації печінки забезпечила контроль НПВ над верхньою межею інфрадіафрагмового та ретропечінкового пухлинного тромбу, або у випадках локалізації тромбу в супрадіафрагмовому сегменті, «здоїти» тромб у інфрадіафрагмальний сегмент і накласти судинний затискач на НПВ над верхньою межею тромбу. Печінка виділена таким чином залишалася прикріпленою до НПВ лише за рахунок правої, проміжної та лівої печінкових вен, що забезпечувало виконання ефективної її ротації ліворуч.

Перетискання печінково-дванадцятипалої зв'язки призводило до тимчасової оклю-



зії ворітної вени, зменшення припливу крові до печінки і відповідно, зменшення об'єму печінки, що дозволило максимально відвернути печінку ліворуч і добре візуалізувати ретропечінковий та інфрадіафрагмовий сегменти НПВ.

При III–IV рівнях пухлинного тромбу у всіх 100% випадків ми змогли виконати пальцеве зміщення тромбу нижче головних печінкових вен і накладити краніальний судинний затискач під головними печінковими венами, що забезпечило раннє відновлення печінкового кровотоку.

Першочергова тромбектомія з відновленням кровотоку по НПВ визначає успіх, спрямований на профілактику ТЕЛА і радикальність нефректомії, тому черговість запропонованих хірургічних маніпуляцій, безумовно, має сенс.

Висновки

1. Трансабдомінальний двобічний підребровий доступ на типом «шеврон» чи «мерседес» забезпечує можливість здійснення всього обсягу операції, спрямованої на видалення

пухлинних тромбів II–IV рівнів та виконання механічної апаратної кавалікації, лівобічної нефректомії з парааортальною лімфаденектомією.

2. При раку лівої нирки з імплантаційним тромбом НПВ оперативне втручання необхідно розпочинати з правих відділів черевної порожнини і заочеревинного простору для забезпечення першочергового виконання тромбектомії з НПВ.

3. Використання мобілізації печінки за методикою piggyback, маневру liver-hanging та прийому Прингла при III та IV рівнях поширення тромбу забезпечує зручний доступ до НПВ.

4. При інвазії пухлинного тромбу у стінку НПВ необхідно застосовувати різні за обсягом варіанти її резекції та реконструкцію з метою відновлення ламінарного кровотоку.

5. Механічна апаратна кавалікація, як завершальний етап тромбектомії, є ефективним засобом профілактики ТЕЛА.

6. Лівобічна нефректомія та парааортальна лімфаденектомія виконуються на завершальному етапі хірургічного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917 doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan;65(1):5-29 doi: 10.3322/caac.21254.
3. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International*. 2004 Jul;94(1):33-41 doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
4. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F Jr, Wells N, Chang SS et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1897-902 doi: 10.1097/01.ju.0000158459.42658.95.
5. Русин ВІ, Корсак ВВ, Русин АВ, Бойко СО, Попович ЯМ. Хірургічне лікування місцевопоширеного нирково-клітинного раку, ускладненого лівобічним пухлинним тромбозом нижньої порожнистої вени. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер: Медицина*. 2014(1):150-5.
6. González J, Gaynor JJ, Martínez-Salamanca JI, Capitanio U, Tilki D, Carballido JA et al. Association of an organ transplant-based approach with a dramatic reduction in postoperative complications following radical nephrectomy and tumor thrombectomy in renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Oct;45(10):1983-1992. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.009.
7. Psutka SP, Boorjian SA, Thompson RH, Schmitz JJ, Bower TC, Stewart SB, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC (2015). Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumour thrombus. *BJU International*, vol. 116, no 3, pp. 388-396. <https://doi.org/10.1111/bju.13005>
8. Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS (2011). Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *Eur Urol*, vol. 59, pp. 401-406. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.028.

**REFERENCES**

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917 doi: 10.1002/ijc.25516.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jan;65(1):5-29 doi: 10.3322/caac.21254.
3. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. *BJU International*. 2004 Jul;94(1):33-41 doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x.
4. Parekh DJ, Cookson MS, Chapman W, Harrell F Jr, Wells N, Chang SS et al. Renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena caval involvement: clinicopathological features, surgical techniques and outcomes. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1897-902 doi: 10.1097/01.ju.0000158459.42658.95.
5. Rusyn VI, Korsak VV, Rusyn AV, Boiko SO, Popovych YM. (2014). Khirurgichne likuvannya mistsevoposhiyrenoho nyrkovo-klitynnoho raku, uskladnenoho livobichnym pukhlynnym trombozom nyzhnoi porozhnystoi veny. [Surgical treatment of locally advanced renal cell carcinoma complicated with left-sided tumor thrombosis of the inferior vena cava]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho Universytetu. Ser: Medytsyna. Scientific herald of Uzhhorod University. Ser: Medicine*. 2014(1):150-5 [in Ukrainian].
6. González J, Gaynor JJ, Martínez-Salamanca JJ, Capitanio U, Tilki D, Carballido JA et al. Association of an organ transplant-based approach with a dramatic reduction in postoperative complications following radical nephrectomy and tumor thrombectomy in renal cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Oct;45(10):1983-1992. doi: 10.1016/j.ejso.2019.05.009.
7. Psutka SP, Boorjian SA, Thompson RH, Schmit GD, Schmitz JJ, Bower TC, Stewart SB, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC (2015). Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumour thrombus. *BJU International*, vol. 116, no 3, pp. 388-396. <https://doi.org/10.1111/bju.13005>
8. Ciancio G, Gonzalez J, Shirodkar SP, Angulo JC, Soloway MS (2011). Liver transplantation techniques for the surgical management of renal cell carcinoma with tumor thrombus in the inferior vena cava: step-by-step description. *Eur Urol*, vol. 59, pp. 401-406. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.028.

Отримано 22.08.2022 р.



УДК 616.351-006.6-08:[615.277/.28+615.849.1].001.37
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.13-17

ПРИНЦИПИ ВИБОРУ ОПРОМІНЕННЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Чобей С. М.¹, Куценко А. Ю.², Языков О. С.², Бедей Н. В.², Павук Ф. М.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра хірургічних хвороб; ²кафедра онкології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Злоякісні новоутворення прямої кишки відносяться до групи лідируючих за поширеністю та смертністю серед онкологічних захворювань. Малоінформованість населення, відсутність ефективних скринінгових програм в онкопроктології є основними причинами пізнього виявлення та пізнього звернення хворих на рак прямої кишки по допомогу. У комплексному лікуванні раку прямої кишки променева терапія та хіміопроменева терапія є золотим стандартом лікування, проте важливий вибір правильних способів і підходів залежно від уражених органів. Для попередження та зменшення віддалених негативних впливів опромінення важливим є застосування сучасних 3D технологій планування променевої терапії.

Мета дослідження. Провести аналіз можливих варіантів планування променевої та хіміопроменевої терапії при проведенні неoad'ювантного лікування хворих на місцево-поширений рак прямої кишки для проведення найбільш ефективної методики радіотерапії.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літератури з приводу застосування 3D технології під час планування курсу променевої та хіміопроменевої неoad'ювантної терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Результати досліджень. Більшість досліджень показали, що при застосуванні VMAT зберігається таке охоплення клінічної мішені, як і IMRT, але при цьому застосування VMAT дозволило знизити обсяги та дозу випромінювання на тонку кишку та сечовий міхур, тим самим знижуючи токсичність ХПТ та покращуючи якість життя пацієнта. Це свідчить про те, що VMAT може бути методом вибору при НХПТ. Завданням променевої терапії є підведення терапевтично ефективної дози на ціль зі зниженням дози в навколишніх здорових органах і тканинах нижче значень, при перевищенні яких ризик виникнення постпроменевих ушкоджень стає неприйнятним.

Висновки. Використання сучасних методів променевої діагностики до початку ПТ при раку прямої кишки, таких як МРТ, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, поширення її в навколишню клітковину, залучення у процес регіонарних лімфатичних вузлів. Застосування 3D технологій VMAT, IMRT та 3D CRT значно підвищує ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

Ключові слова: променева терапія, рак прямої кишки, неoad'ювантна хіміопроменева терапія.

Principles of choice of irradiation in complex treatment of rectal cancer

Chobey S.M., Kutsenko A.Yu., Yazykov O.S., Bedey N.V., Pavuk F.M.

Abstract. *Introduction.* Malignant neoplasms of the rectum belong to the group leading in terms of prevalence and mortality among oncological diseases. Lack of public awareness, lack of effective screening programs in oncoproctology are the main reasons for late detection and late referral of patients with rectal cancer for help. In the complex treatment of rectal cancer, radiation therapy and chemoradiation therapy are the gold standard of treatment, but it is important to choose the right methods and approaches depending on the affected organs. To prevent and reduce distant negative effects of radiation, it is important to use modern 3D radiation therapy planning technologies.

Aim. To conduct an analysis of possible options for planning radiation and chemoradiation therapy during neoadjuvant treatment of patients with locally advanced rectal cancer for the most effective radiotherapy technique.

Materials and methods. An analysis of the literature on the use of 3D technology during the planning of a course of radiation and chemoradiation neoadjuvant therapy in the complex treatment of rectal cancer was carried out.

Results. Most studies have shown that VMAT maintains the same clinical target coverage as IMRT, but VMAT allows for reduced volumes and radiation dose to the small bowel and bladder, thereby reducing CRT toxicity and improving patient quality of life. This suggests that VMAT may be the method of choice for NHPT. The goal of radiation therapy is to deliver a therapeutically effective dose to the target while reducing the dose in the



surrounding healthy organs and tissues below values, exceeding which the risk of post-radiation damage becomes unacceptable.

Conclusions. The use of modern radiodiagnostic methods before the start of PT for rectal cancer, such as MRI, makes it possible to clarify the degree of spread of the primary tumor, its spread into the surrounding tissue, involvement of regional lymph nodes in the process. The use of 3D VMAT, IMRT and 3D CRT technologies significantly increases the effectiveness of the use of radiation therapy in the complex treatment of rectal cancer.

Key words: radiation therapy, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy.

Вступ

У 1914 році C] Symonds [1] повідомив про перше використання передопераційної радіотерапії як методу лікування раку прямої кишки (РПК). У серії європейських рандомізованих досліджень (РД) порівнювалися результати лікування з проведенням передопераційної радіотерапії з наступним хірургічним лікуванням з хірургічним лікуванням. Так, A. Gerard та ін. [2], порівняли ефективність лікування у пацієнтів, які пройшли короткий курс передопераційної радіотерапії з сумарною вогнищевою дозою (СВД) 34,5 Гр за 15 фракцій з подальшим хірургічним втручанням, з пацієнтами, яким проводилося лише хірургічне лікування. Результати дослідження показали, що передопераційна променева терапія не вплинула на показники п'ятирічного загального виживання.

Найбільш достовірні дані, що вплинули на тактику лікування РПК, отримані в 1997 р. у шведському дослідженні раку прямої кишки SRCT [3], в якому було рандомізовано 1168 пацієнтів для проведення короткого курсу передопераційної радіотерапії в СВД 25 Гр за 5 фракцій з подальшою операцією або лише для хірургічного лікування. Після п'яти років спостереження частота місцевих рецидивів склала 11% (63 з 553 хворих) у групі з передопераційною променевою терапією (ПТ) та 27% (150 з 557 хворих) у групі, яка отримувала лише хірургічне лікування ($p=0,001$).

Аналіз і узагальнення захворюваності на рак прямої кишки, зростання ускладнень пухлинного процесу, збільшення відсотка пацієнтів похилого й старечого віку роблять дану проблему дуже актуальною й потребують подальшого вдосконалення методів діагностики, етапності проведення обстежень, вибору оптимального підходу до комплексного лікування.

Мета роботи

Провести аналіз можливих варіантів планування променевої та хіміопроменевої терапії при проведенні неoad'ювантного лікування хворих на місцево-поширений рак прямої кишки для проведення найбільш ефективної методики радіотерапії.

Матеріали та методи

Планування обсягу дистанційної променевої терапії хворих на РПК базується на рекомендаціях протоколу №62 International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU) від 1999 [4]. Цей документ має на увазі наявність наступних структур: GTV (Gross Tumor Volume) – видимий обсяг мішені, CTV (Clinical Target Volume) – клінічний обсяг мішені, PTV (Planning Target Volume) – запланований обсяг мішені, OAR (Organ at Risk) – органи ризику.

Mayerson і співавтори у 2009 році запропонували принципи вибору обсягу опромінення при РПК [5], які представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Принципи планування променевої терапії раку прямої кишки

Таргетний об'єм	Визначення та опис
Об'єм пухлини GTV (gross tumor volume)	<ul style="list-style-type: none"> Первинна пухлина: весь об'єм пухлини, визначається за даними обстеження Регіонарні лімфовузли: включають всі лімфовузли розміром $\geq 1,5$ см
Клінічний обсяг високого ризику CTVHR (high-risk clinical target volume)	<p>Включає GTV з мінімальним відступом вниз на 1,5-2 см, усю пряму кишку, очеревинний покрив, пресакральне і ретросакральний простір, але виключає незачеплені кістки, м'язи чи повітря.</p> <p>Слід додати 1-2 см до кордону навколо областей інвазії пухлини до сусідніх органів</p> <p>Слід розглянути захоплення всього пресакрального простору та мезоректуму</p> <ul style="list-style-type: none"> Повинні бути включені будь-які видимі на комп'ютерній томографії або магнітнорезонансній томографії мезоректальні лімфовузли



Продовження табл. 1

Клінічний обсяг стандартного ризику CTV SR (standard risk clinical target volume)	Охоплює весь мезоректум, праві та ліві внутрішні клубові лімфовузли для T3 пухлин, праві та ліві зовнішні лімфовузли для T4 пухлин. Для пухлин T4 з поширенням на сусідні органи має бути додано 1-2 см у бік інвазії Верхня межа: вся пряма кишка, мезоректум (зазвичай до L5/S1) і, принаймні, на 2 см вище макроскопічного поширення пухлини
Запланований обсяг PTV (planning target volume)	<ul style="list-style-type: none">• Нижній кордон: CTV має поширюватися на дно таза або принаймні на 2 см нижче макроскопічного поширення пухлини• Для покриття лімфовузлів повинна бути зроблена межа 0,7 см навколо клубових судин (за винятком м'язів та кісток)• Для покриття зовнішніх клубових судин (для ураження T4) потрібно розширити кордон на 1 см у передньо-боковому напрямку• Будь-які сусідні невеликі лімфовузли мають бути включені в об'єм• Спереду повинно бути додано 1-1,5 см на сечовий міхур для врахування змін заповнення сечового міхура та прямої кишки• Необхідно 1,8 см ширини обсягу між зовнішніми та внутрішніми клубовими судинами для покриття замикальних лімфовузлів• Кожен CTV + 0,5-1 см залежно від рівня підготовки лікаря, точності відтворення укладання, частоти обробки зображень, а також використання IGRT

Результати досліджень

Такий локальний метод впливу, як променева терапія, має бути адаптований з урахуванням його протипухлинної ефективності та частотою виникнення ранніх та пізніх променевих ушкоджень. Зовсім недавно стандартним методом планування променевої терапії хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки (МРРПК) була 3D-конформна променева терапія – 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT). У останні роки завдяки технічному вдосконаленню обладнання для підведення іонізуючого випромінювання в широкій клінічній практиці стали використовувати сучасні методи променевої терапії, такі як променева терапія з модуляцією інтенсивності (IMRT – Intensity-modulated radiotherapy) [6, 7].

Проведення променевого лікування із застосуванням удосконалених технологій підведення дози іонізуючого випромінювання, а саме – методика IMRT стала золотим стандартом радикального променевого лікування хворих із пухлинами тазової локалізації, зокрема, хворих на рак передміхурової залози, анального каналу, прямої кишки [8, 9]. Використання IMRT дозволяє досягти більш високих показників індексу конформності та гомогенності, ніж менш досконалі методики променевої терапії. Декілька досліджень порівняли дозиметричні параметри планів IMRT та 3D-конформної променевої терапії в комплексному лікуванні хворих на рак прямої кишки.

IMRT асоціюється з підведенням меншої дози іонізуючого випромінювання до тонкої кишки (медіана дози 24,1 Гр проти 28,6 Гр при 3D CRT) та сечового міхура (медіана дози 38,3 Гр проти 42,6 Гр при 3D CRT) [10]. Це також призвело до покращення клінічних результатів у вигляді зменшення частоти розвитку ранньої токсичності з боку органів травної та сечовидільної систем та шкіри. Незважаючи на переваги планів технології IMRT, 3DCRT все ще є рекомендованим технічним стандартом променевого лікування хворих на рак прямої кишки в силу значно більшої вартості радіотерапії при застосуванні IMRT-технології [11].

У Швеції проведено 2 великі РД (Birgisson et al і Pollack et al.) [12], що включили 1406 пацієнтів. Було доведено, що функція сфінктера погіршується при неоад'ювантній променевої терапії хворих на РПК. При неоад'ювантній радіотерапії до операції випадки анальної інконтиненції траплялися майже вдвічі частіше порівняно з одним лише хірургічним втручанням – 26% та 57%, $p=0,013$ відповідно. На жаль, у дослідженнях, які порівнювали методику IMRT з 3D CRT, не було проаналізовано наслідки променевої терапії та променеве навантаження на внутрішні сфінктери.

Сучасна методика променевої терапії IMRT (а також її окремий випадок – VMAT (volume-modulated arc therapy)) дозволяє значно знизити середню дозу на анальні сфінктери: 35,3 Гр для пацієнтів на рак середньоампулярного відділу прямої кишки порівня-



но 45 Гр при використанні 3D CRT [12]. IMRT дозволяє зосередити вищі дози радіотерапії в пухлини, мінімізуючи дозу в навколишніх нормальних тканинах. Порівняно з традиційною 2D або 3D променевою терапією IMRT показали схоже покриття мішені при одночасному зниженні дози на тонку кишку, сечовий міхур, кістки тазу й головки стегнових кісток.

У мета-аналізі Hartley було розглянуто 3157 хворих на рак прямої кишки і виявлено, що застосування IMRT має потенціал для збільшення дози в ділянці первинної пухлини та зоні регіонарного метастазування при зменшенні дози випромінювання на здорові органи [8, 10]. У дослідженні VENA також порівняли результати застосування VMAT та IMRT у пацієнтів із МРРПК при неoad'ювантній ХПТ.

Дослідження показало, що при застосуванні VMAT зберігається таке ж охоплення клінічної мішені, як і IMRT, але при цьому застосування VMAT дозволило знизити обсяги та дозу випромінювання на тонку кишку та сечовий міхур, тим самим знижуючи токсичність ХПТ та покращуючи якість життя пацієнта [4,12]. Це свідчить про те, що VMAT може бути методом вибору при НХПТ.

Завданням променевої терапії є підведення терапевтично ефективної дози на ціль зі зниженням дози в навколишніх здорових органах і тканинах нижче значень, при перевищенні яких ризик виникнення постпроменевих ушкоджень стає неприйнятним.

Ці дані є основою для вибору обсягу променевого впливу. При цьому важливим є дотримання однакових умов положення пацієнта на площині столу під час виконання комп'ютерно-томографічного дослідження, та на лікувальному столі лінійного прискорювача електронів (ЛПЕ) у процесі променевої терапії.

Висновки

1. Використання сучасних методів променевої діагностики до початку ПТ при раку прямої кишки, таких як МРТ, дозволяє уточнити ступінь поширеності первинної пухлини, поширення її в навколишню клітковину, залучення у процес регіонарних лімфатичних вузлів.

2. Застосування 3D технологій VMAT, IMRT та 3D CRT значно підвищує ефективність застосування променевої терапії в комплексному лікуванні раку прямої кишки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Symonds CJ. Cancer of rectum; excision after application of radium. Proc. Roy. Soc. Med. 1914;8:152.
2. Gerard A, Buyse MA, Nordlinger BE, Loogue J, Pène FR, Kempf P, Bosset JF, Gignoux MA, Arnaud JP, Desai CL. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Annals of surgery. 1988 Nov;208(5):606.
3. Swedish Rectal Cancer Trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med. 1997;336:980- 987.
4. Prescribing IC. recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). ICRU report. 1999;62.
5. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Annals of oncology. 2007 Feb 1;18(2):299-304.
6. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. Nature Reviews Cancer. 2016 Apr;16(4): 234-49.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen S, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Grem JL. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018 Jul 1;16(7):874-901.
8. Dapper H, Oechsner M, Münch S, Borm K, Peeken J, Mayinger M, Combs SE, Habermehl D. Dosimetric analysis and comparison of reduced longitudinal cranial margins of VMAT-IMRT of rectal cancer. Radiation Oncology. 2018 Dec;13(1):1-8.
9. Ng SY, Colborn KL, Cambridge L, Hajj C, Yang TJ, Wu AJ, Goodman KA. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative



- chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Nov 1;121(2):252-7.
10. Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-45.
 11. Youssef FF, Parikh PJ, DeWees TA, Mutch MG, Tan Jr BR, Grigsby PW, Myerson RJ, Olsen JR. Efficacy and toxicity of rectal cancer reirradiation using IMRT for patients who have received prior pelvic radiation therapy. *Advances in radiation oncology*. 2016 Apr 1;1(2):94-100.
 12. Wen G, Zhang J, Chi F, Chen L, Huang S, Niu S, Gao Y, Wen B, Zhang Y. Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2015 Jan 16;4(01):54.

Отримано 22.08.2022 р.



УДК 616.36-002+577.115+616-056.2+616-08
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.18-24

КРИПТОГЕННИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ (Клінічний випадок)

Горленко О. М., Коссей Г. Б., Пушкаренко О. А., Спінаті М. В., Студеняк В. М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Цироз печінки (ЦП) – хронічне дифузне прогресуюче захворювання печінки, яке проявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації та фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів з розвитком портальної гіпертензії та наростаючої печінкової недостатності. ЦП займає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення. В економічно розвинених країнах ЦП входить до шести основних причин смерті пацієнтів від 35 до 60 років.

Мета дослідження. Провести аналіз розвитку, клініко-лабораторного обстеження, перебігу та лікування у пацієнта. Обґрунтувати клінічний діагноз і лікування на основі сучасних літературних даних та діагностичних можливостей.

Матеріали та методи. У статті наведені літературні дані та клінічне спостереження за хворим із криптогенним цирозом печінки.

Результати досліджень. Криптогенний цироз печінки є хронічним дифузним прогресуючим захворюванням печінки, яке проявляється структурною перебудовою її паренхіми. Проблема цирозу печінки надзвичайно актуальна, тому що ця патологія спостерігається переважно в людей молодого й працездатного віку.

Хворий Н., 1997 р.н., звернувся за медичною допомогою зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, болі в правому підребер'ї, дискомфорт в епігастральній ділянці, нудоту. Вважає себе хворим протягом тривалого часу, коли вперше виникли іктеричність склер та шкірних покривів. Звернувся за консультацією до гастроентеролога. З анамнезу відомо, що з віку 17 років періодично відмічав порушення випорожнень, метеоризм. Об'єктивний статус: загальний стан середньої важкості, пацієнт нормальної вгодованості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфовузли не збільшені. Конституція – нормостенічна. Живіт м'який, при пальпації болючий у верхніх відділах, печінка +3 см нижче реберної дуги, щільна. Для уточнення діагнозу були застосовані клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики.

Висновки. За результатами комплексного обстеження встановлено діагноз: цироз печінки криптогенної етіології, активна фаза, стадія субкомпенсації. Гепатоспленомегалія, гіперспленізм (тромбоцитопенія, лейкопенія). Варикозне розширення вен стравоходу 1 ст. Внутрішньопечінкова форма портальної гіпертензії. Портальна гіпертензивна гастропатія. Печінково-клітинна недостатність 1 ст, клас А за Child-Pugh. Хронічний езофагіт. Еритематозна гастродуоденопатія. Дуодено-гастральний рефлюкс жовчі. За допомогою додаткових методів обстеження у пацієнта виключено метаболічні розлади, які можуть розглядатися як вірогідні у виникненні вищевказаних змін паренхіми печінки – хвороба Вільсона-Коновалова, хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка. Цитопенія (тромбоцитопенія, лейкопенія), імовірно пов'язана із синдромом гіперспленізму.

Ключові слова: криптогенний цироз печінки, варикозне розширення вен стравоходу, портальна гіпертензія, пацієнт.

Cryptogenic cirrhosis of the liver (clinical case)

Horlenko O.M., Kossei G.B., Pushkarenko O.A., Spinati M.V., Studenyak V.M.

Abstract. *Introduction.* Cirrhosis of the liver (CL) is a chronic, diffuse, progressive disease of the liver, which is manifested by restructuring of its parenchyma in the form of nodular transformation and fibrosis due to necrosis of hepatocytes, the appearance of shunts between the portal and central veins bypassing hepatocytes with the development of portal hypertension and increasing liver failure. Cirrhosis of the liver takes the first place among the causes of mortality from diseases of the digestive system. In economically developed countries, CL is among the six main causes of death in patients aged 35 to 60 years.

The aim. To analyze the patients' results of clinical and laboratory examination, course and treatment of the disease. To justify the clinical diagnosis and treatment based on modern literature data and diagnostic possibilities.



Materials and methods. The article presents literature data and clinical observation of a patient with cryptogenic cirrhosis of the liver.

Results. Cryptogenic cirrhosis of the liver is a chronic diffuse progressive disease of the liver, which is manifested by structural restructuring of its parenchyma. The problem of cirrhosis of the liver is extremely urgent, because this pathology is observed mainly in young and able-bodied people.

Patient N., born in 1997, sought medical help with complaints of general weakness, fatigue, pain in the right hypochondrium, discomfort in the epigastric area, nausea. Considers himself sick for a long time, when icterus of the sclera and skin first appeared. The patient was consulted by a gastroenterologist. From the anamnesis, it is known that since the age of 17, he periodically noted stool disorders, flatulence. Objective status: the general condition is of moderate severity, the patient is well-fed, the skin and visible mucous membranes are pale pink. Peripheral lymph nodes are not enlarged. The constitution is normosthenic. The abdomen is soft, painful on palpation in the upper parts, the liver +3 cm below the costal arch, dense. To clarify the diagnosis, clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods were used.

Conclusions. Based on the results of a comprehensive examination, the diagnosis was established: Cirrhosis of the liver of cryptogenic etiology, active phase, subcompensation stage. Hepatosplenomegaly, hypersplenism (thrombocytopenia, leukopenia). Varicose veins of the esophagus, 1 st. Intrahepatic form of portal hypertension. Portal hypertensive gastropathy. Hepatocellular insufficiency, 1st stage, class A according to Child-Pugh. Chronic esophagitis. Erythematous gastroduodenopathy. Duodeno-gastric reflux of bile. With the help of additional methods of examination, metabolic disorders that can be considered probable in the occurrence of the above mentioned changes in the liver parenchyma - Wilson-Konovalov disease, Gaucher disease, Niemann-Pick disease - have been excluded. Cytopenia (thrombocytopenia, leukopenia) is probably associated with the syndrome of hypersplenism.

Key words: cryptogenic cirrhosis of the liver, varicose veins of the esophagus, portal hypertension, patient.

Вступ

Цироз печінки (ЦП) – хронічне дифузне прогресуюче захворювання печінки, яке проявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації та фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів з розвитком портальної гіпертензії та наростаючої печінкової недостатності.

ЦП займає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення. У економічно розвинених країнах ЦП входить до шести основних причин смерті пацієнтів від 35 до 60 років. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), за останні 20 років спостерігається безперервне зростання смертності від цього захворювання [1]. За останнє десятиріччя в Україні істотно зросла поширеність захворювань печінки, особливо серед осіб молодого віку: ХГ – в 2,2 разу, а ЦП – на 60 %.

Отже, проблема ЦП надзвичайно актуальна, тому що ця патологія спостерігається переважно в людей молодого й працездатного віку [2]. Незважаючи на відсутність яскравих клінічних проявів, ЦП небезпечний через тенденцію до прогресування.

Основні причини розвитку ЦП: алкогольна хвороба печінки (33 %), вірусні гепатити і неалкогольний стеатогепатит, інші трапляються набагато рідше через рідкість самої патології – гемохроматоз, хвороба Вільсона і

Бадда-Кіари, лікарські і криптогенні гепатити та ін. Частка пацієнтів із хронічною НСВ-інфекцією, в яких розвивається ЦП протягом 20 років після інфікування, варіює від 2–4 % у дітей і до 20–30 % у пацієнтів середнього віку, у середньому складаючи 10–15 %.

Провідним патогенетичним фактором при ЦП є розвиток мостоподібних некрозів у паренхімі, що призводить до загибелі гепатоцитів. Розвиток сполучної тканини веде до утворення несправжніх дольок з подальшим шунтуванням кровотоку в обхід гепатоцитів, виникає гіпоксія на тлі хронічного запального процесу. Відбувається стиснення регенераторними циротичними вузлами термінальних розгалужень печінкових вен і гілок ворітної вени в портальних трактах, що є основною причиною розвитку портальної гіпертензії. Виникають артеріовенозні анастомози між гілками печінкової артерії і ворітної вени у фіброзних септах, а на пізніх етапах захворювання відбувається блокада відтоку портальної крові, сповільнення кровообігу, а в деяких випадках і виникнення зворотного кровообігу у ворітній вені. Спостерігаються імунологічне порушення та підвищення рівня прозапальних цитокінів [3, 4].

Клінічні прояви цирозу досить різноманітні. У близько 20% хворих початкові стадії захворювання перебігають безсимптомно [5]. Залежно від стадії захворювання можуть спостерігатися такі симптоми: збільшення пе-



чинки на ранніх стадіях, на зміну якому приходить її значне зменшення; збільшення селезінки; біль розпираючого характеру, локалізований у правому підребер'ї; астеничний синдром; підвищення температури тіла; диспепсичні прояви; зниження маси тіла; ознаки холестазу; портальна гіпертензія, варикозне розширення вен стравоходу, прямої кишки та шлунку; набряки; асцит; телеангіектазії; геморагічний синдром, що проявляється кровоточивістю слизових оболонок, розвитком петехій, гематом; «печінковий» запах з рота; пальмарна еритема; печінкова енцефалопатія; гінекомастія; ксантоми і ксантелазми [6].

Класифікація ЦП здійснюється за різними параметрами [7]:

I. Залежно від морфологічних змін виділяють цироз печінки:

- дрібновузловий, за якого розмір вузлів регенерації становить 1–3 мм;
- великовузловий, коли розмір вузлів більше 3 мм;
- змішаний, коли виявляють вузли різного діаметра.

II. З огляду на причину захворювання, виділяють цироз:

- алкогольний;
- обмінно-аліментарний;
- вірусосоційований;
- лікарський;
- природжений;
- застійний;
- незрозумілої етіології. До цієї форми належать криптогенний і первинний біліарний цироз.

Також виділяють атрофічний і портальний цироз печінки.

III. Залежно від стадії цирозу існує:

1. Стадія компенсації.
2. Стадія субкомпенсації.
3. Стадія декомпенсації.
4. Термінальна стадія.

IV. Також у всьому світі зараз використовується класифікація цього захворювання за Чайлдом – П'ю, яка дає можливість визначити ступінь важкості цирозу (початковий, помірно виражений і термінальний) [8, 9]. Відповідно до цієї класифікації, виділяють 5 ознак, кожна з яких можна оцінити від 1 до 3 балів. Потім ці бали сумуються, і залежно від отриманого числа визначається клас: А, В або С, кожен із яких відповідає певному ступеню важкості цирозу.

- Стадія цирозу за Чайлд – П'ю А – 5–8 балів;

- Стадія цирозу за Чайлд – П'ю В – 7–9 балів;
- Стадія цирозу за Чайлд – П'ю С – 10–15 балів.

У фазі компенсації цирозу печінки слід проводити диференційну діагностику з іншими хронічними захворюваннями [10]. При декомпенсації диференціювання вимагають окремі симптоми захворювання, залежно від клінічної картини, у т. ч. жовтяниця, портальна гіпертензія і печінкова енцефалопатія.

Модель термінальної стадії захворювання печінки (MELD) – це розрахунок, спрямований на визначення тяжкості термінальної стадії захворювання печінки та потреби в трансплантації. Компоненти оцінки MELD включають рівень креатиніну, білірубину, натрію та міжнародне нормалізаційне співвідношення (INR) [11].

Ускладненнями цирозу печінки є:

- печінкова кома (або прекома);
- кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, гемороїдальних вен;
- тромбоз ворітної вени;
- бактеріальний перитоніт;
- цироз – рак [12, 13].

На смертність впливають головним чином вік на момент постановки діагнозу й стадія цирозу за Чайлд – П'ю [14].

Клінічний випадок

Хворий Н., 1997 р.н., звернувся за медичною допомогою зі скаргами на загальну слабкість, втомлюваність, біль у правому підребер'ї, дискомфорт в епігастральній ділянці, нудоту.

Вважає себе хворим протягом тривалого часу, коли вперше виникли іктеричність склер і шкірних покривів. Звернувся за консультацією до гастроентеролога.

З анамнезу відомо, що з віку 17 років періодично відмічав порушення випорожнень, метеоризм.

Об'єктивний статус: загальний стан середньої важкості, пацієнт нормальної вродованості, шкірні покриви й видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфовузли не збільшені. Конституція – нормостенічна. Живіт м'який, при пальпації болючий у верхніх відділах, печінка +3 см нижче реберної дуги, щільна.

Для уточнення діагнозу проведено такі лабораторні та інструментальні методи діагностики:

Загальний аналіз крові: ШОЕ – 6 мм/год, гемоглобін – 151 г/л, гематокрит – 42,8, еритроцити – $4,47 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $3,54 \times 10^9$ /л (норма 3,9-10,2), сегментоядерні гранулоцити – 64,4%, паличкоядерні гранулоцити – 2,2%, еозинофіли – 1,3%, базофіли – 0,5%, лімфоцити – 25,8%, моноцити – 5,7%), тромбоцити – 57 Г/л (норма 166-389), середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті – 33,7 пг (норма 27,0-33,5).

Коагулограма: міжнародне нормалізаційне співвідношення (INR) – 1,11; процент протромбіну за Квіком – 76,8%; протромбіновий час – 11,2 с; активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) – 28,9; фібриноген – 264 мг/дл.

Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний – 22,1 мкмоль/л (норма 5,0 – 21), аланінамінотрансфераза – 69 Од/л норма (4–41); аспартатамінотрансфераза – 50 Од/л норма (4 –37), креатинін 74 – мкмоль/л, сечовина – 7,5 мкмоль/л, загальний білок – 80 г/л, холестерин – 3,25 ммоль/л.

Визначення вмісту Купруму (Cu) в сечі методом атомно-абсорбційної спектрометрії з електротермічною атомізацією на приладі КАС-120.1: 84,7 мкг/100 мл.

Визначення вмісту Купруму (Cu) в сироватці крові: 9,54 мкмоль/л (норма 11,0 – 24,0).

Визначення рівня трансферину – 251 мг/дл (норма 200 – 300); ферритину – 50,8 нг/мл (норма 28 – 365), церулоплазміну – 55,6 мг/дл (норма 22 – 61).

Проведено ПЛР для виявлення цитомегаловірусу (DNA CMV): не виявлено; ПЛР для виявлення вірусу Епштейн-Барра (якісне визначення): виявлено.

Антитіла IgM до HAV: <0,02 (негативний), антитіла до HCV (anti HCV IgG): <0,11 (негативний), HBsAg (австралійський антиген): 0,75 (негативний). Наводимо дані ехографічних змін печінки, селезінки (рис. 1) та еластографії печінки (рис. 2)



Печінка – права та ліва долі



Селезінка

Рис. 1. Ехографічні зміни печінки та селезінки.



	Site 1		Site 2		
	Vs(m/s)	Depth(cm)	Vs(m/s)	Depth(cm)	
1	1.86	3.20	1.97	3.20	
2	1.89	3.20	2.20	3.20	
3	1.77	3.20	1.77	3.20	
4	1.86	3.20	1.77	3.20	
5	2.02	3.20	2.10	3.20	
6	1.80	3.20	1.76	3.20	
7	2.13	3.20	1.75	3.20	
8	1.66	3.20	1.64	3.20	
9	1.80	3.20	1.74	3.20	
10	1.80	3.20	1.70	3.20	
11			1.75	3.20	
Median	1.83 m/s		1.76 m/s		
Mean	1.86 m/s		1.83 m/s		
StdDev	0.13 m/s		0.18 m/s		
IQR	0.09 m/s		0.23 m/s		
QR/Median	0.05		0.13		
Overall Statistics					
Median	1.80 m/s	Mean	1.84 m/s	StdDev	0.15 m/s

Shear Wave Speed and Elasticity values may vary among manufacturers

Рис. 2. Еластографія печінки.



Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: збільшення печінки за рахунок лівої долі (ліва доля – 10,0 см, права – 13,0 см), контури не рівні у виді пунктирної лінії за рахунок мікрівузлів регенерації, паренхіма нерівномірно ущільнена, середньої ехогенності, судинний малюнок підкреслений, збагачений; внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені. V. portae розширена до 1,6 см, тиск до 17 см/с, кровоплин гепатопетальний, однофазовий. Жовчний міхур деформований, дещо збільшений, розмірами 7,2*3,4 см; стінка ущільнена, в порожнині неоднорідний вміст; холедох 0,6 см. Підшлункова залоза без ехоструктурних змін. Селезінка збільшена, розмірами 20,0*6,8 см, однорідна, дещо підвищеної ехогенності; v. lienalis розширена до 1,6 см, звивиста у воротах; паренхіматозні вени розширені. Нирки та сечовий міхур без особливостей.

Зсувнохвильова еластографія 1,8 м/с (F3).

Заключення: Помірно виражена гепатоспленомегалія з дифузними змінами паренхіми печінки цирозоподібного характеру (F3), портальна гіпертензія (рис. 1, 2.).

Езофагогастроінтестинальна ендоскопія: варикозне розширення вен стравоходу I ст. Хронічний езофагіт. Еритематозна гастродуоденопатія. Дуодено-гастральний рефлюкс жовчі.

Магнітно-резонансна томографія: МРТ-ознаки дифузних змін печінки по типу її циротичної деформації, появи ознак вторинного гемохроматозу. Синдром портальної гіпертензії, спленомегалія. Судинні венозні колатералі в кардіоезофагеальній ділянці та в області воріт селезінки.

У зв'язку з вираженою тромбоцитопенією та незначною лейкопенією запідозрено мієлодиспластичний синдром та проведено наступні обстеження:

Пункція кісткового мозку: в препараті трапляються атипові мононуклеари різного ступеня зрілості.

Цитоморфологічний метод: у кістковому мозку клітинність знижена. Представлені клітини гранулоцитарного ряду на різних стадіях дозрівання, клітини еритробластичного ряду (переважно нормобласти), знижена кількість мегакаріоцитів, лімфоцитів – 23%.

Цитохімічний метод: проведені хімічні реакції на мієлопереоксидазу, кислу фосфатазу, кислу неспецифічну естеразу. Відсутні гістіоцити/макрофаги з інтенсивною реакцією на

кислу фосфатазу та кислу неспецифічну естеразу, характерно для мієлодиспластичного синдрому рефрактерної анемії (МДС RA).

Імунофенотипування: в кістковому мозку визначили 18,1% лімфоцитів, 1,4% бластів. Співвідношення Т- та В-лімфоцитів в межах нормальних показників.

Цитоморфологічне та цитохімічне дослідження: підозра на наявність хронічної таутоімунної тромбоцитопенії.

Трепан-біопсія здухвинної кістки: кістковий мозок нормоклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу, морфологічні зміни найбільш відповідають ураженню мієлодиспластичним синдромом. Дані імуногістохімічного і морфологічного дослідження кісткового мозку відповідні змінам при мієлодиспластичному синдромі.

Імуногістохімічне дослідження: гіпоклітинний кістковий мозок із виражено редукованим мегакаріопоезом, активованим еритропоезом, редукованим гранулопоезом та лімфоцитозом без ознак атипії/клітинної атипії. Гістологічні критерії диспластичного синдрому не виповнені. Ознаки хвороби Гоше в матеріалі відсутні.

Пацієнт консультований у Центрі орфанних захворювань «Охматдит» для виключення лізосомних хвороб накопичення. Даних на користь спадкового порушення обміну амінокислот, ацилкарнітинів не виявлено, виключена хвороба Гоше та дефіцит сфінгомієлінази (хвороба Німана-Піка):

1. Тандемна мас-спектрометрія плазми крові: за результатами аналізу не виявлено порушення концентрації амінокислот та ацилкарнітинів крові.

2. Лактат: 1,54 ммоль/л

3. Амоній: 8,3 мкмоль/л

4. α -1 антитрипсин – 1,44

5. Дослідження активності лізосомних ферментів: В-глюкозидаза – 8,2 нмоль/год/мл плазми (норма 5,1 – 9,5); хітотриозидаза – 17 нмоль/год/мл плазми (норма 0 – 159), кисла сфінгомієліназа – в межах референтних величин.

Молекулярно-генетичне дослідження на виявлення мутації H1069Q методом ПЛР (BI-PASA): не виявлено мутації в гені АТР7В, який зумовлює хворобу Вільсона. Генотип відповідно HGVS c.[=];[=]. Однак відомо, що хвороба Вільсона може бути спричинена більше 300 різними мутаціями гена АТР7В, найчастішою з яких є H1069Q.



За результатами комплексного обстеження встановлено діагноз: Цироз печінки криптогенної етіології, активна фаза, стадія субкомпенсації. Гепатоспленомегалія, гіперспленізм (тромбоцитопенія, лейкопенія). Варикозне розширення вен стравоходу 1 ст. Внутрішньопечінкова форма портальної гіпертензії. Портальна гіпертензивна гастропатія. Печінково-клітинна недостатність 1 ст, клас А по Child-Pugh. Хронічний езофагіт. Еритематозна гастродуоденопатія. Дуоденогастральний рефлюкс жовчі.

Висновки

За результатами комплексного обстеження встановлено діагноз: Цироз печінки криптогенної етіології, активна фаза, стадія суб-

компенсації. Гепатоспленомегалія, гіперспленізм (тромбоцитопенія, лейкопенія). Варикозне розширення вен стравоходу 1 ст. Внутрішньопечінкова форма портальної гіпертензії. Портальна гіпертензивна гастропатія. Печінково-клітинна недостатність 1 ст, клас А по Child-Pugh. Хронічний езофагіт. Еритематозна гастродуоденопатія. Дуоденогастральний рефлюкс жовчі. За допомогою додаткових методів обстеження у пацієнта виключено метаболічні розлади, які можуть розглядатися як вірогідні у виникненні вищевказаних змін паренхіми печінки – хвороба Вільсона-Коновалова, хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка. Цитопенія (тромбоцитопенія, лейкопенія), імовірно пов'язана із синдромом гіперспленізму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Русин ВІ, Сірчак ЄС, Коваль ГМ, Маляр-Газда НМ, Петричко ОІ. Печінкова енцефалопатія у хворих на цироз печінки. Харків: Золоті сторінки; 2015. 168 с.
2. Сірчак ЄС, Русин ВІ, Шеремет АП. Безпосередня оцінка якості життя на фоні комплексного лікування у хворих на цироз печінки. Шпитальна хірургія. 2011;3(55):60-3.
3. Bataller R, Brenner DA Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.
4. Stepanov YM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB et al. Development of a non-invasive model to improve the accuracy of determining liver fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease. *Hastroenterolohiia*. 2017;51(4).
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
6. Manzhaliy EG, Falalyeyeva TM, Dynnyk OB, Virchenko OV, Kondratiuk VE, Kuryk OG, et al. Модель цирозу та печінкової енцефалопатії у щурів. *Клиническая хирургия*. 2018 Фев;2(2):73-6.
7. Козько ВМ, Христенко НЄ, Юрко КВ, Соломенник ГО, Бондар ОЄ, Винокурова ОМ. Діагностика фіброзу печінки у чоловіків, хворих на хронічний гепатит С. *Інфекційні хвороби*. 2019;(94):1-4.
8. Мороз ЛВ, Бондарук ІЮ. Діагностична роль неінвазивних маркерів фіброзу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С. *Гепатологія*. 2019;(2):28-34.
9. Русин ВІ, Авдєєв ВВ, Румянцев КЄ, Сірчак ЄС, Маляр НМ. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності. *Ужгород: Карпати*; 2011. 376 с.
10. Nadim MK, Durand F, Kellum JA et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol [Internet]*. 2016 Mar [cited 2020 Sep 30];64(3):717-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26519602/>. PMID:26519602
11. Runyon BA Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice. Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57:1651-53.
12. Русин ВІ, Сірчак ЄС, Петричко ОІ. Порушення в системі гемостазу у хворих на цироз печінки. *Медична хімія*. 2011;13(4):146-8.
13. Pant C, Jani BS, Desai M et al. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med*. 2016;64:33-8.
14. Mercado-Irizarry A, Torres E Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clin Liver Dis*. 2016; 7(4): 69–72.

REFERENCES

1. Rusyn VI, Sirchak YES, Koval' HM, Malyar-Hazda NM, Petrychko OI. Pechinkova entsefalopatiya u khvorykh na tsyroz pechinky. Kharkiv: Zoloti storinky; [Hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Kharkiv: Golden Pages] 2015. 168 s. [In Ukrainian]



2. Sirchak YES, Rusyn VI, Sheremet AP. Bezposerednya otsinka yakosti zhyttya na foni kompleksnoho likuvannya u khvorykh na tsyroz pechinky. Shpytal'na khirurgiya. [Direct assessment of quality of life against the background of complex treatment in patients with liver cirrhosis. Hospital surgery] 2011;3(55):60-3. [In Ukrainian]
3. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.
4. Stepanov YM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya NY. Development of a non-invasive model to improve the accuracy of determining liver fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver dise. *Hastroenterolohiia*. 2017;51(4).
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
6. Manzhaliy EG, Falalyeyeva TM, Dynnyk OB, Virchenko OV, Kondratiuk VE, Kuryk OG, et al. Модель цирозу та печінкової енцефалопатії у щурів. *Klinicheskaiia khirurgiia*. 2018 Feb;2(2):73-6.
7. Koz'ko VM, Khrystenko NYE, Yurko KV, Solomennyk HO, Bondar OYE, Vynokurova OM. Diahnostyka fibrozu pechinky u cholovikiv, khvorykh na khronichnyy hepatyt C. *Infektsiyni khvoroby*. [Diagnosis of liver fibrosis in men with chronic hepatitis C. Infectious diseases]. 2019;(94):1-4. [In Ukrainian]
8. Moroz LV, Bondaruk IYU. Diahnostychna rol' neinvazyvnykh markeriv fibrozu pechinky u khvorykh na khronichnyy virusnyy hepatyt S. *Hepatolohiia*. [Diagnostic role of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C. *Hepatology*] 2019;(2):28-34. [In Ukrainian]
9. Rusyn VI, Avdyeyev VV, Rumyantsev KYE, Sirchak YES, Malyar NM. Suchasni diahnostychni ta likoval'ni pidkhody do pechinkovoyi nedostatnosti. *Uzhhorod: Karpaty*; [Modern diagnostic and therapeutic approaches to liver failure. *Uzhhorod: Carpathians*] 2011. 376 s. [In Ukrainian]
10. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2020 Sep 30];64(3):717-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26519602/>. pmid:26519602
11. Runyon BA, AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013;57:1651-53.
12. Pant C, Jani BS, Desai M, Deshpande A, Pandya P, Taylor R, et al. Hepatorenal syndrome in hospitalized patients with chronic liver disease: results from the Nationwide Inpatient Sample 2002-2012. *J Investig Med*. 2016;64:33-8.
13. Rusyn VI, Sirchak YES, Petrychko OI. Porushennya v systemi hemostazu u khvorykh na tsyroz pechinky. *Medychna khimiya*. [Disturbances in the hemostasis system in patients with liver cirrhosis. *Medical chemistry*] 2011;13(4):146-8. [In Ukrainian]
14. Mercado-Irizarry A, Torres E. Cryptogenic cirrhosis: Current knowledge and future directions. *Clin Liver Dis*. 2016; 7(4): 69–72.

Отримано 23.08.2022 р.



УДК 616-018.2:616.2-036.1]-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.25-30

МЕТАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ

Банадига Н. В.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль

Резюме. *Вступ.* У сучасних умовах дослідження обмінних процесів сполучної тканини набули подальшого розвитку. Зокрема, питання ремодуляції бронхів у випадку важкого або резистентного до терапії перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного бронхіту (ХБ). У основі патоморфологічних змін – дезорганізація обміну сполучної тканини. За умови хронічного процесу кількість колагенових волокон збільшується та мають неоднорідну структуру. У нормі загальна маса колагену збільшується із зростанням дитини. Саме тому так важливо враховувати вікові особливості метаболічних процесів в сполучній тканині. Здебільшого для цього використовують окремі лабораторні маркери (оксипролін, глікозамін-глікани, сіалові кислоти). Зважаючи на особливості дитячого віку, прискорені темпи метаболізму і добру репаративну здатність існує підвищений інтерес до вивчення цих механізмів при патології. Нашу увагу привернули дві клінічні ситуації: БА, при якій превалює алергічний тип запалення, та ХБ, при якому запалення ініційоване інфекційними чинниками. В обох випадках показники периферичної крові залишаються неінформативними і не відображають глибину запалення.

Мета дослідження. Встановити інформативність додаткових маркерів метаболічної активності сполучної тканини при загостренні ХБ та БА у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 451 дитину віком від 3 до 14 років, серед них: 91 хворий із ХБ і 320 пацієнтів із БА (алергічна форма встановлена у 230 (71,87%) та у 90 (28,13%) – неалергічна). Групу контролю склали 40 пацієнтів аналогічного віку, в яких не було соматичної патології та відхилень у загально клінічних обстеженнях. З метою оцінки стану обмінних процесів сполучної тканини визначали в крові рівень сіалових кислот і вільного оксипроліну.

Результати досліджень. Проаналізувавши рівень сіалових кислот у крові при загостренні ХБ і БА виявили, що він не мав істотної відмінності від значень контролю та не залежав від віку хворого. Результати дослідження рівня оксипроліну в крові встановили, що загострення БА та ХБ супроводжується достовірним його зростанням. При цьому максимально високі значення встановлені у дітей із ХБ ($49,27 \pm 1,94$ ммоль/л, $p < 0,001$) та неалергічною формою БА ($48,22 \pm 1,74$ ммоль/л, $p < 0,001$). Поглиблений аналіз із врахуванням вікових параметрів дав підстави виділити закономірність прогресуючого зростання рівня оксипроліну в крові в такій послідовності: серед хворих, молодших 6 років: БА алергічна → БА неалергічна; у старших 6 років: БА алергічна → ХБ. Звертає увагу і те, що синтез/розпад оксипроліну динамічно зростає з віком. Максимально високий рівень оксипроліну у пацієнтів із ХБ та неалергічною БА свідчить на користь того, що не лише в умовах хронічної гіпоксії, але й під впливом інфекційних чинників спостерігаються суттєві зрушення метаболічних процесів у сполучній тканині внаслідок тривалого запального процесу.

Висновки. 1. Діагностовані зміни обміну сполучнотканинних елементів при хронічному бронхіті та бронхіальній астмі свідчать про втягнення сполучної тканини в патологічний процес, що обумовлюють особливості клінічного перебігу.

2. Глибина дисметаболічних порушень при хронічних захворюваннях дихальної системи залежить від тяжкості перебігу основного захворювання та наявних супутніх вогнищ інфекції.

3. Зважаючи на високу чутливість методу визначення вмісту оксипроліну в крові, можна використовувати його як допоміжний маркер активності запального процесу.

Ключові слова: оксипролін, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, діти.

Metabolic activity of collagen formation processes in chronic respiratory pathology in children

Banadyha N.V.

Abstract. *Introduction.* In modern conditions, the study of metabolic processes of connective tissue have been further developed. In particular, the issue of bronchial remodulation in the case of severe or resistant to therapy bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB). At the heart of pathomorphological changes - dis-



organization of connective tissue metabolism. In the case of a chronic process, the number of collagen fibers increases and has a heterogeneous structure. Normally, the total mass of collagen increases with the growth of the child. That is why it is so important to take into account the age characteristics of metabolic processes in connective tissue. Mostly separate laboratory markers (oxyproline, glycosaminoglycans, sialic acids) are used for this purpose. Due to the peculiarities of childhood, accelerated metabolism and good reparative ability, there is an increased interest in studying these mechanisms in pathology: allergic type of inflammation, and CB, in which the inflammation is initiated by infectious factors. In both cases, the indicators of peripheral blood remain uninformative and do not reflect the depth of inflammation.

The aim of the study. To establish the informativeness of additional markers of metabolic activity of connective tissue in exacerbation of CB and asthma in children.

Materials and methods. 451 children aged 3 to 14 years were examined, including: 91 patients with CB, 320 patients with asthma (allergic form was found in 230 (71.87%) and 90 (28.13%) - non-allergic). The control group consisted of 40 patients of similar age, who had no somatic pathology and abnormalities in general clinical examinations. In order to assess the state of metabolic processes of connective tissue, the level of sialic acids and free oxyproline was determined in the blood.

Research results. After analyzing the level of sialic acids in the blood in the exacerbation of CB and asthma, they found that it did not differ significantly from the control values and did not depend on the age of the patient. The results of the study of the level of oxyproline in the blood showed that the exacerbation of asthma and CB is accompanied by a significant increase. The highest values were found in children with CB (49.27 ± 1.94 mmol / l, $p < 0.001$) and non-allergic form of asthma (48.22 ± 1.74 mmol / l, $p < 0.001$). An in-depth analysis taking into account age parameters gave grounds to highlight the pattern of progressive growth of oxyproline levels in the blood in the following sequence: among patients younger than 6 years: asthma allergic → asthma non-allergic; in older 6 years: allergic asthma → CB. It is noteworthy that the synthesis / decomposition of oxyproline increases dynamically with age. The highest level of oxyproline in patients with CB and non-allergic asthma indicates that not only in chronic hypoxia, but also under the influence of infectious factors, there are significant changes in metabolic processes in connective tissue due to prolonged inflammation.

Conclusions. 1. Diagnosed changes in the metabolism of connective tissue elements in chronic bronchitis and bronchial asthma indicate the involvement of connective tissue in the pathological process, which determines the features of the clinical course.

2. The depth of dysmetabolic disorders in chronic diseases of the respiratory system depends on the severity of the underlying disease and the existing concomitant foci of infection.

3. Due to the high sensitivity of the method of determining the content of oxyproline in the blood, it can be used as an auxiliary marker of the activity of the inflammatory process.

Key words: oxyproline, chronic bronchitis, bronchial asthma, children.

Вступ

Захворювання органів дихання у дітей упродовж багатьох років залишаються в полі підвищеної уваги клініцистів, оскільки залишаються поширеними і серед них суттєва частка – хронічних форм [1, 7, 9]. Зрозуміло, що запалення, яке лежить в основі цієї патології, може мати різний характер і наслідки, а з цим і визначатиме функціональні можливості легеневої системи. Саме проблема ймовірного фіброзу викликає тривогу, оскільки спроможна погіршити перебіг хвороби та якість життя хворого [8, 10]. Існують різні підходи до оцінки запального процесу, однак нема універсального. За умов різних рекурентних та хронічних бронхолегеневих захворювань точкою прикладання запалення є еластичний каркас. Саме органи дихання багаті сполучнотканинними елементами, метаболічні процеси в яких значною мірою визначають прогноз [2, 4]. Новітні дослідження розширили уявлення про функції сполучної тка-

нини, з яких провідною є інтеграція в єдине ціле різних органів і тканин організму. Ця функція проявляється у процесах адаптації організму, що забезпечуються спрямованою міграцією клітин, транспортом біологічно активних, поживних та інших речовин, перерозподілом рідинних потоків, зміною проникності біологічних мембран. До функцій сполучної тканини належать також морфогенетична, трофічна (метаболічна), опорно-механічна (біомеханічна), захисна (бар'єрна), пластична [5, 6]. Трофічна функція сполучної тканини полягає у забезпеченні активного обміну між кров'ю та тканинами, участі у регуляції обмінних процесів за рахунок синтезу та секреції цитокінів, ферментів, простагландинів тощо. Забезпечується властивостями аморфної речовини та клітин сполучної тканини. Опорно-механічна функція забезпечує рухову здатність організму, захист органів від ушкоджень. Обумовлена насамперед колагеновими волокнами, а також хімічним складом міжклі-



тинної речовини. Бар'єрна функція сполучної тканини включає не лише механічну, а й елементи імунного захисту, синтез речовин з антимікробною дією. Забезпечується фагоцитами, імунокомпетентними клітинами, гемопоетичними тканинами. Пластична функція (регенерація та заміщення дефектів) пов'язана з функцією клітинних елементів, насамперед фібробластів. З пластичною функцією тісно пов'язана морфогенетична функція – формування структури органів і тканин в ембріогенезі й постнатальному періоді. Забезпечується діяльністю фібробластів і глікозаміногліканів. Фібробласти – найбільш численний і функціонально провідний тип клітин, відповідальний за підтримку структурної цілісності волокнистої сполучної тканини. Фібробласти є основними клітинами – продуцентами міжклітинної речовини. Вони синтезують як основні волокнисті структури, у тому числі колаген, так і основні компоненти аморфної речовини, у тому числі глікозаміноглікани і фібронектин – фібрилярний глікопротеїн позаклітинного матриксу. Крім цього, фібробласти беруть участь у синтезі цитокінів: інтерлейкіну-3, інтерлейкіну-7, колоніестимулюючого фактора гранулоцитів і макрофагів, а також колагенази – ферменту, що руйнує колаген, тим самим перешкоджаючи ранньому формуванню склеротичного процесу. Водночас ураження сполучної тканини провокує виникнення вторинних порушень із боку внутрішніх органів та систем, що проявляється розвитком хронічних захворювань, які нерідко визначають прогноз основного патологічного процесу [2, 5, 9].

Таким чином, сполучна тканина поєднує в єдине ціле різні органи та тканини організму. Тому від метаболічних процесів, що відбуваються у сполучній тканині, залежатимуть процеси адаптації організму, стабільність органів та систем.

У сучасних умовах дослідження обмінних процесів сполучної тканини набули подальшого розвитку. Зокрема, питання ремодуляції бронхів у випадку тяжкого або резистентного до терапії перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного бронхіту (ХБ). У основі патоморфологічних змін – дезорганізація обміну сполучної тканини. Молекула колагену складається з амінокислот, що представлені в основному проліном, оксипроліном і гліцином та утворюють первинний поліпептидний ланцюг [3]. За умови хронічного процесу

кількість колагенових волокон збільшується та вони мають неоднорідну структуру, що означає порушення функції ураженого органу. В нормі загальна маса колагену збільшується із зростанням дитини. Саме тому так важливо враховувати вікові особливості метаболічних процесів в сполучній тканині. Здебільшого для цього використовують окремі лабораторні маркери (оксипролін, глікозаміноглікани, сіалові кислоти), що демонструють активність метаболізму. Зокрема, було встановлено, що рівень оксипроліну в крові дітей із тяжким ступенем пневмонії утримується тривало високим і нормалізується на етапі одужання. Водночас, при значній площі ураження легень вміст оксипроліну тривало залишається підвищеним [4]. Саме тривалий високий рівень оксипроліну був запропонований як додатковий маркер затяжного перебігу. Однак є дослідження, які засвідчують відсутність суттєвих коливань рівня оксипроліну в крові у дорослих пацієнтів із пневмонією. Дана обставина може свідчити на користь залежності метаболізму сполучної тканини від віку. Окрім того, інтенсивність процесів синтезу молодого та розпаду старого колагену відображає одночасне визначення оксипроліну у кількох біологічних рідинах (кров, сеча, плевральна рідина). Для адекватної оцінки метаболічних процесів доцільно вивчати вміст оксипроліну в крові одночасно із визначенням його екскреції із сечею. Максимальні величини екскреції оксипроліну спостерігаються у ранньому віці, потім відзначається їх зниження, максимально виражене у віці до 7 років. Зміна екскреції оксипроліну з сечею встановлені при захворюваннях, що супроводжуються порушеннями метаболізму, зокрема: при склеродермії, набутих вадах серця, псоріазі, пієлонефритах у дітей, гострому обструктивному бронхіті у дітей, цирозі печінки, при гіпертонічній хворобі [5].

В умовах хронічного запалення бронхів, що асоціюється з хронічною гіпоксією, відбувається дестабілізація обміну колагенових структур та виникнення фіброзних змін. Зважаючи на особливості дитячого віку, прискорені темпи обміну і добру репаративну здатність існує підвищений інтерес до вивчення цих механізмів при патології. Нашу увагу привернули дві клінічні ситуації: БА, при якій превалює алергічний тип запалення, та ХБ, при якому запалення ініційоване інфекційними чинниками. У обох випадках показ-



ники периферичної крові залишаються не інформативними і не відображають глибину запалення. Для практичного лікаря вкрай важливим є наявність додаткових лабораторних критеріїв ремісії, що визначає тривалість терапії. За цих обставин діагностика суттєвих порушень функції зовнішнього дихання за даними спірографії лише у незначній кількості хворих, попри те, що є персистуюче запалення. Все вищезгадане мотивує пошук інформативних лабораторних маркерів.

Мета дослідження

Встановити інформативність додаткових маркерів метаболічної активності сполучної тканини при загостренні ХБ і БА у дітей.

Матеріали та методи

Обстежено 451 дитину віком від 3 до 14 років, серед яких: 91 хворий із ХБ, 320 – пацієнтів із БА (алергічна форма встановлена у 230 (71,87%) та у 90 (28,13%) – неалергічна). Клінічні діагнози були встановлені на підставі повного клінічного дослідження та обов'язкових лабораторно-інструментальних

обстежень, у відповідності до існуючих клінічних настанов. Групу контролю склали 40 пацієнтів аналогічного віку, в яких не було соматичної патології та відхилень в загально клінічних обстеженнях. З метою оцінки стану обмінних процесів сполучної тканини визначали в крові рівень сіалових кислот та вільного оксипроліну [3].

Статистична обробка отриманих результатів здійснена програмним пакетом Statsoft STATISTICA. Середні значення подавали у вигляді ($M \pm m$), для порівняння використано критерій Стьюдента, статистично достовірними вважали значення $P < 0,05$.

Результати досліджень

Вікова структура дітей була схожою при обох захворюваннях: переважали пацієнти шкільного віку (при БА – 63,75%; при ХБ – 74,72% випадків). Аналізуючи тривалість захворювання вдалось встановити, що серед хворих на БА частіше були ті, що хворіли 3 або 5 років (табл. 1). Натомість на ХБ діти частіше хворіли понад 10 років або діагноз був встановлений протягом року.

Таблиця 1

Тривалість захворювання у обстежених дітей (роки), абс / %

Патологія	ХБ, n=91	БА алергічна, n=230	БА неалергічна, n=90
Тривалість			
1 рік	23/25,92	23/10,0	10/11,11
3 роки	16/17,59	70/30,43	16/17,78
5 років	8/8,79	65/28,26	19/21,11
7 років	8/8,79	24/10,43	18/20,0
До 10 років	27/28,58	30/13,04	16/17,78
Понад 10 років	10/10,97	18/7,82	11/12,22

Однак, зважаючи на значну тривалість хвороби в більшості пацієнтів, слід думати про сформовану хронічну патологію. У стаціонар пацієнти поступали з приводу загострення ХБ чи БА. У випадку ХБ дітей турбував вологий продуктивний або малопродуктивний кашель, задишка при навантаженні (46,15%).

Хворих із БА здебільшого турбували напади сухого кашлю й задухи, у частини вони мали характер нічних епізодів (38,44%). Труднощі зі зняттям нападу БА в домашніх умовах, неповний контроль за перебігом астми стали приводом до госпіталізації. Усім пацієнтам проводилося повне клінічне й лабораторно-інструментальне дослідження відповідно до

існуючих стандартів. Звертало на себе увагу те, що картина периферичної крові була малоінформативною. Зокрема, результати загального аналізу крові встановили у 16,50% випадків загострення ХБ асоціювалося з лейкопенією (у решти – нормальна або підвищена кількість лейкоцитів), у 19,4% супроводжувалося дефіцитною анемією. Серед пацієнтів із БА в гемограмі суттєво переважала еозинофілія ($10,00 \pm 1,19\%$) у 72,39% дітей і у 18,86% – діагностована дефіцитна анемія. Малоінформативна картина гематологічних характеристик потребувала визначення інших показників. Зокрема, проаналізувавши рівень сіалових кислот у крові (одного з маркерів ак-

тивності запалення), при обох патологіях виявили, що він не мав істотної відмінності від

значень контролю (табл. 2), така закономірність була у хворих усіх вікових груп.

Таблиця 2

Вміст сіалових кислот і оксипроліну в крові обстежених дітей (M±m)

Показники Патологія	Сіалові кислоти, ммоль/л		Оксипролін, ммоль/л	
	до 6 років	старше 6 років	до 6 років	старше 6 років
Бронхіальна астма алергічна, n=230	2,73±0,13 p>0,05	2,75±0,08 p>0,05	36,93±0,84 p<0,01	46,81±1,01 p<0,001
Бронхіальна астма неалергічна, n=90	2,83±0,17 p>0,05	2,69±0,14 p>0,05	46,27±0,96 p<0,001	48,22±1,74 p<0,001
Хронічний бронхіт, n=91	2,39±0,12 p>0,05	2,44±0,14 p>0,05	39,53±0,89 p<0,001	49,27±1,94 p<0,001
Контрольна група, n=40	2,33±0,68		29,70±2,12	

P – достовірність даних порівняно зі значеннями контролю.

Аналізуючи результати дослідження рівня оксипроліну в крові встановили, що загострення БА та ХБ супроводжується достовірним його зростанням (табл. 2). Однак високий вміст оксипроліну в крові може бути свідченням як синтезу молодого колагену, так і його розпаду. Надалі поглиблений аналіз із врахуванням вікових параметрів дав підстави виді-

лити закономірність прогресуючого зростання рівня оксипроліну в крові в такій послідовності: серед хворих, молодших 6 років: БА алергічна → БА неалергічна; у старших 6 років: БА алергічна → ХБ (рис. 1). Звертає увагу і те, що синтез/розпад оксипроліну динамічно зростає з віком хворих й узгоджується із особливостями колагеноутворення в період дитинства.

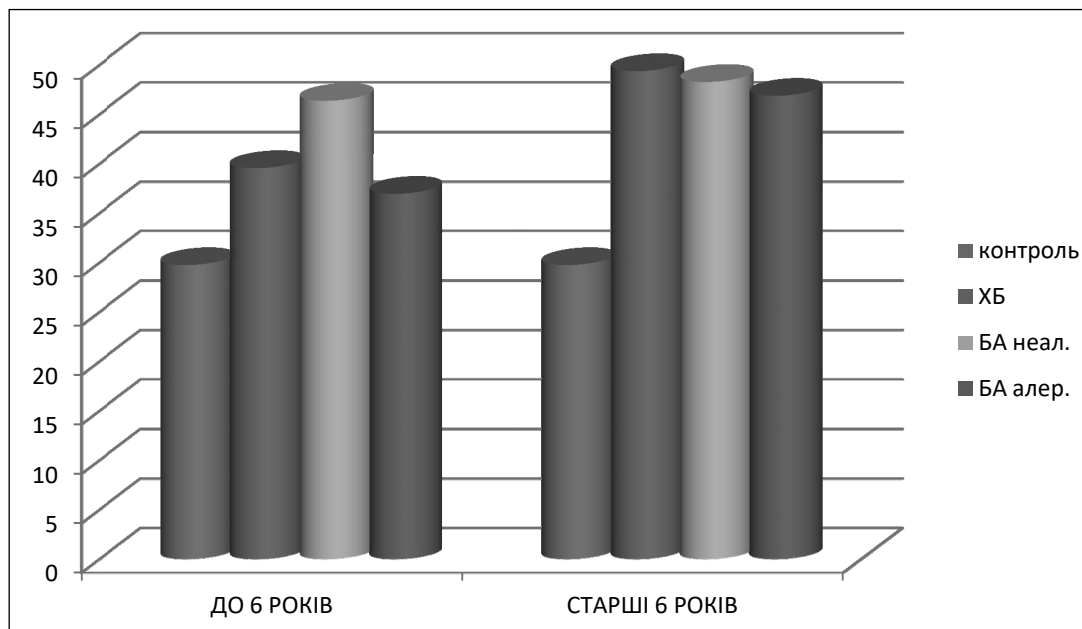


Рис. 1. Вміст оксипроліну в крові хворих залежно від віку (ммоль/л).

Максимально високий рівень оксипроліну в пацієнтів із ХБ та неалергічною БА свідчить на користь того, що не лише в умовах хронічної гіпоксії, але й під впливом інфекційних чинників спостерігаються суттєві зрушення метаболічних процесів у сполучній тканині внаслідок тривалого запального процесу. Деталізуючи отримані дані, вста-

новили, що у випадку неалергічної БА вміст оксипроліну в крові суттєво ($P<0,05$) був вищим у хворих із супутніми синуситами. Та обставина, що висока інтенсивність синтезу/розпаду колагенових структур спостерігається серед школярів, акцентує увагу лікаря на високій імовірності ремодуляції бронхів при ХБ та БА.



Висновки

1. Діагностовані зміни обміну сполучно-тканинних елементів при хронічному бронхіті й бронхіальній астмі свідчать про втягнення сполучної тканини в патологічний процес, обумовлюють особливості клінічного перебігу.
2. Глибина дисметаболических порушень при хронічних захворюваннях дихальної сис-

теми залежить від тяжкості перебігу основного захворювання та наявних супутніх вогнищ інфекції.

3. Зважаючи на високу чутливість методу визначення вмісту оксипроліну в крові, можна використовувати його як допоміжний маркер активності запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, та інші. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'є ребенка. 2018;1:1-11.
2. Банадига НВ. Генетично-детерміновані механізми запалення у дітей із бронхіальною астмою. Проблеми клінічної педіатрії. 2021;4:13-20.
3. Губский ЮІ. Біологічна хімія. Київ - Тернопіль: Укрмедкнига; 2000. 507 с.
4. Морозенко ДВ, Леонтьєва ФС. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2:168-172.
5. Чурилина АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоров'є ребенка. 2006.1(1):135-141.
6. Holwerda AM, van Loon LJC. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrition Reviews*. 2022 Jun;80(6): 1497–1514. doi: 10.1093/nutrit/nuab083
7. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov;96(9):575-580.
8. Ruffles T JC, Marchant JM, Masters IB. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021Mar;26(3):241-248. doi: 10.1111/resp.13950.
9. Umławska W, Lipowicz A. Growth, Nutritional Status, and Pulmonary Function in Children with Chronic Recurrent Bronchitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* book series. 2016 Jan;885:1-9. doi: 10.1007/5584_2015_192.
10. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson Ch, Pershagen G, Gruzієva O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. *Eur Respir J*. 2021 Mar;57(3):2002120.

REFERENCES

1. Antypkin YU H, Volosovets OP, Maydannik VH, Berezenko VS, Moyiseyenko RO, Vyhovs'ka OV ta inshi . Stan zdorov'ya dytyachoho naselennya - maybutnye krayiny. *Zdorov'e rebenka*. 2018.1:1-11.
2. Banadyha NV. Henetychno-determinovani mekhanizmy zapalennya u ditey iz bronkhial'noyu astmoyu. *Problemy klinichnoyi pediatriyi*. 2021;4:13-20.
3. Hubskey YU I. Biolohichna khimiya. Kyiv - Ternopil': Ukrmedknyha; 2000. 507 s.
4. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanini u klinichnyy ta eksperymentalnyy meditsini. *Molodiy vcheniy*. 2016;2(29):168–72.
5. Churilina AV, Moskalyuk ON. Narusheniye metabolizma soyedinitel'noy tkani pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh u detey. *Zdorov'ye rebenka*. 2006.1(1):135-141.
6. Holwerda AM, J C van Loon L. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrition Reviews*. 2022 Jun;80(6):1497–1514. doi: 10.1093/nutrit/nuab083
7. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 1;96(9):575-580.
8. Ruffles T JC, M Marchant J, B Masters I. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021Mar;26(3):241-248. doi: 10.1111/resp.13950.
9. Umławska W, Lipowicz A. Growth, Nutritional Status, and Pulmonary Function in Children with Chronic Recurrent Bronchitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;885:1-9. doi: 10.1007/5584_2015_192.
10. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson Ch, Pershagen G, Gruzієva O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. *European Respiratory Journal*. 2021Mar 4;57(3):2002120. doi: 10.1183/13993003.02120-2020.

Отримано 24.08.2022 р.



УДК 613.95:616.314-053.2

DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.31-34

ДО ПИТАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ

Рогач І. М., Погоріляк Р. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Важливою частиною загального здоров'я людини, що оцінює стан органів і тканин порожнини рота, впливаючи тим самим на благополуччя людини є стоматологічне здоров'я. Загалом стан стоматологічного здоров'я дитячого населення України на сучасному етапі визначається як незадовільний.

Мета дослідження: дослідити стан стоматологічного здоров'я дітей, які проживають у місті Ужгород.

Матеріали та методи. Методи дослідження: клінічний, статистичний, системний підхід. Матеріалами дослідження стали результати профілактичних оглядів 134 дітей м. Ужгород, в тому числі 49,3% у віці 6 років та 50,7% у віці 8 років. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Statistika-6.

Результати досліджень. У ході профілактичного огляду встановлено, що 31,8% дітей у віці 6 років і 76,4% дітей у віці 8 років мають карієс. При цьому 42,4% дітей у віці 6 років і 11,8% дітей у віці 8 років є санованими. Крім того, 21,2% дітей у віці 6 років і 27,9% дітей у віці 8 років мають зубощелепні аномалії.

Висновки. За результатами проведеного дослідження встановлено, що стан стоматологічного здоров'я є незадовільним, що потребує розробки та впровадження комплексних заходів із збереження та зміцнення стоматологічного здоров'я дітей, які проживають у м. Ужгород.

Ключові слова: м. Ужгород, діти, стоматологічний профілактичний огляд, результати.

On the question of dental health of the children population

Rohach I.M., Pohorilyak R.Yu.

Abstract. *Introduction.* Dental health is an important part of overall human health, which assesses the condition of the organs and tissues of the oral cavity, thus influencing human well-being. In general, the state of dental health of the children's population of Ukraine at the current stage is defined as unsatisfactory.

Goal. To investigate the state of dental health of children living in the city of Uzhhorod.

Research materials and methods. Research methods: clinical, statistical, systemic approach. The research materials were the results of preventive examinations of 134 children in Uzhhorod, including 49.3% at the age of 6 and 50.7% at the age of 8. The obtained materials were processed by the statistical method using the computer program Statistika - 6.

Research results. During the preventive examination, it was established that 31.8% of children at the age of 6 and 76.4% of children at the age of 8 have caries. At the same time, 42.4% of children aged 6 and 11.8% of children aged 8 have been treated. In addition, 21.2% of children at the age of 6 and 27.9% of children at the age of 8 have dento-mandibular anomalies.

Conclusions. According to the results of the conducted research, it was established that the state of dental health is unsatisfactory, which requires the development and implementation of comprehensive measures to preserve and strengthen the dental health of children living in Uzhhorod.

Key words: Uzhhorod, children, dental preventive examination, results.

Вступ

Інтегральною частиною загального здоров'я людини, що оцінює стан органів і тканин порожнини рота, впливаючи тим самим на благополуччя людини, забезпечуючи їй можливість спілкування з іншими індивідуумами, відчуваючи комфорт, є стоматологічне здоров'я [1].

«Виміряти» стоматологічне здоров'я реально можна шляхом оцінки співвідношення

ряду показників стоматологічного статусу до «нормативних» (ідеальних) параметрів. У зарубіжній науковій стоматологічній літературі широко використовується такий показник, як приріст каріозних не пломбованих зубів до індексу карієс-пломба-видалені (КПВ). За рекомендаціями ВООЗ, він не повинен перевищувати 20% у момент випадкового обстеження рандомізованої групи населення [2].



В Україні у багатьох наукових роботах використовується індекс «стоматологічний рівень здоров'я» (СРЗ), запропонований П.А. Леусом [3]. За даними досліджень Е.В. Безвуско та Т.Г. Гутор, цей показник у дітей 12 років варіює від 62,4% до 69,3%, а у 15-річних – від 54,2% до 61,2% залежно від рівня забруднення навколишнього середовища у місці проживання [4].

Підкреслюючи велику значущість таких досліджень, деякі дослідники вказують, що СРЗ із врахуванням різноманітного впливу чинників ризику виникнення стоматологічних захворювань у дітей, що проживають в умовах негативного екологічного та техногенного впливу, вивчений ще недостатньо [5]. Негативний вплив на стоматологічне здоров'я дітей таких чинників, як геохімічні (25%) і кліматичні (19%), що відображено в роботах Р.В. Казакової [6]. О.В. Клітинська показує вплив на рівень стоматологічного здоров'я дітей проживання в гірській географічній зоні, що характеризується складними фізичними та соціальними умовами проживання та природним дефіцитом важливих для формування стоматологічного здоров'я мікро- та макроелементів [7, 8].

Загалом стан стоматологічного здоров'я дитячого населення України на сучасному етапі визначається як незадовільний [9, 10].

З огляду на важливість для якісного життя високого рівня стоматологічного здоров'я ВООЗ приділяє даному питанню значну увагу. У 2003 році ВООЗ була прийнята «Глобальна стратегія по боротьбі з хворобами порожнини

рота», яку Україна прийняла для впровадження в системі охорони здоров'я країни.

Мета дослідження

Дослідити стан стоматологічного здоров'я дітей, які проживають у місті Ужгород.

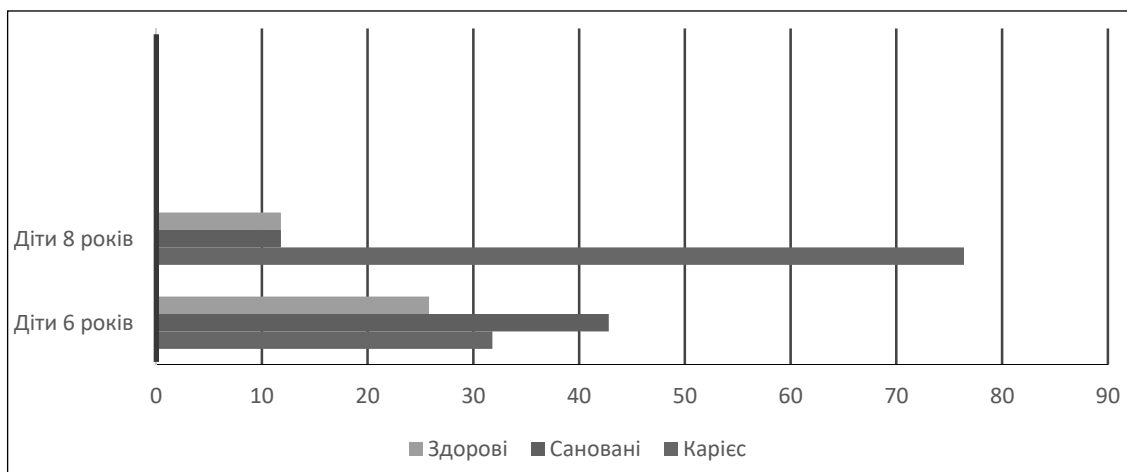
Матеріали та методи

Методи дослідження: клінічний, статистичний, системний підхід. Матеріалами дослідження є результати профілактичних оглядів 134 дітей м. Ужгород у віці 6 (66; 49,3%) та 8 років (68; 50,7%), серед яких 56 (41,8%) дівчат і 78 (58,2%) хлопчиків. Отримані матеріали оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Statistika-6.

Результати досліджень

Перед проведенням профілактичного стоматологічного огляду дітей із ними проведено гру, під час якої досліджено спосіб харчування дітей і відпрацьовано методику чищення зубів на фантомах. Було встановлено, що 53,7% дітей регулярно вживають овочі та фрукти, а 14,2% дітей постійно вживають шоколадні цукерки, 35,8% – смоктальні цукерки та 15,7% – чіпси. При цьому 35,1% дітей не забезпечує необхідний гігієнічний догляд за порожниною рота.

Далі було проведено профілактичний огляд дітей та аналіз результатів проведеного стоматологічного профілактичного огляду. На першому етапі було проаналізовано питання наявності в обстежених дітей карієсу. Отримані результати наведено на рисунку 1.



Показник	Карієс	Сановані	Здорові
Діти 6 років життя	31,8	42,4	25,8
Діти 8 років життя	76,4	11,8	11,8

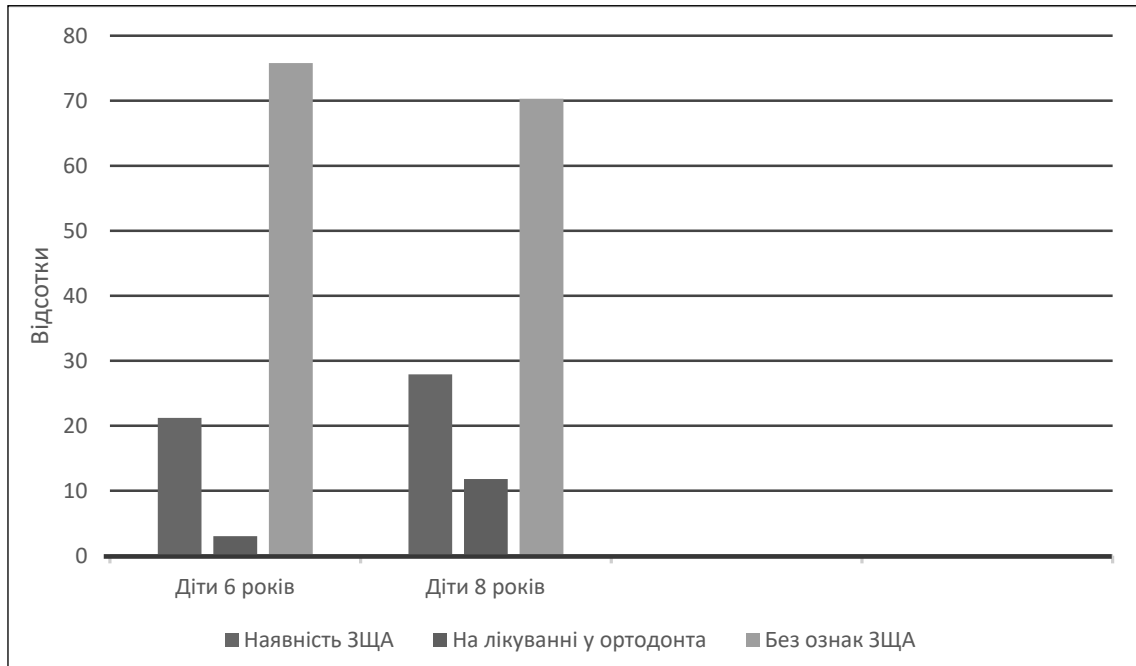
Рис. 1. Наявність карієсу в обстежених дітей м. Ужгород, %.

Аналіз наведених на рисунку 1 даних вказує на те, що у дітей у віці шести років життя карієс виявлений у 31,8% від загальної кількості оглянутих дітей, 42,4 % є санованими і тільки у 25,8% оглянутих дітей ознак карієсу не виявлено.

У дітей у віці восьми років життя карієс виявлений у 76,4% від загальної кількості

оглянутих дітей, 11,8 % є санованими і у 11,8% оглянутих дітей ознак карієсу не виявлено.

Наступним кроком дослідження було проаналізувати наявність в оглянутих дітей зубощелепних аномалій (ЗЩА). Отримані результати наведено на рисунку 2.



Показник	Наявність ЗЩА	На лікуванні в ортодонта	Без ознак ЗЩА
Діти 6 років життя	21,2	3,0	75,8
Діти 8 років життя	27,9	11,8	70,3

Рис. 2. Наявність у обстежених дітей м. Ужгород зубощелепних аномалій, %.

Аналіз наведених на рисунку 2 даних вказує на те, що у дітей у віці шести років життя зубощелепні аномалії виявлені у 21,2%, 3,0% від загальної кількості оглянутих перебувають на лікуванні у ортодонта, а 75,8 % оглянутих дітей ознак даної патології не мають.

У дітей у віці восьми років життя зубощелепні аномалії виявлені у 27,9% від загальної кількості оглянутих дітей, 11,8% від загальної кількості оглянутих перебувають на лікуванні у ортодонта, а 70,3 % оглянутих дітей ознак даної патології не мають.

Якщо взяти загальну кількість обстежених дітей (134 дитини), то можна констатувати, що діти, які мають уражені зуби карієсом, складають 54,4%, а діти, в яких спостерігаються ЗЩА. – 24,6%, з яких 6,7 % перебувають на лікуванні в лікаря-ортодонта.

Крім того, під час профілактичного огляду у дітей виявлено іншу стоматологічну патологію. Так, у шестирічних дітей виявлено іншу стоматологічну патологію у 25,8 % оглянутих та у 30,9% дітей у віці 8 років.

За результатами профілактичного огляду надано загальні та індивідуальні рекомендації батькам із приводу необхідності звернення за медичною допомогою до лікаря-стоматолога та рекомендації з раціонального харчування дітей і правил гігієнічного догляду за порожниною рота.

Висновки

У ході профілактичного огляду встановлено, що 31,8% дітей у віці 6 років та 76,4% дітей у віці 8 років мають карієс. При цьому 42,4 % дітей у віці 6 років та 11,8% дітей у віці 8 років є санованими. Крім того, 21,2%



дітей у віці 6 років і 27,9% дітей у віці 8 років мають зубощелепні аномалії.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що стан стоматологічного

здоров'я є незадовільним, що потребує розробки та впровадження комплексних заходів із збереження та зміцнення стоматологічного здоров'я дітей, які проживають у м. Ужгород.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бюллетень ВОЗ «Стоматологическое обследование, основные методы». 3-е издательство. Женева. 1989; 21.
2. Планирование стоматологической помощи населению. ВОЗ. Женева. 1980; 35.
3. Леус П.А. Профилактическая коммунальная стоматология. Москва: Медицинская книга. 2008; 443.
4. Безвужко ЕВ. Стоматологічний рівень здоров'я дітей, які проживають у різних за екологічною ситуацією місцевості. *Новини стоматології*. 2008; 3(56): 42-46.
5. Савичук НО. Стоматологічне здоров'я дітей, методологічні підходи та критерії його оцінки. *Современная стоматология*. 2008; 1: 94-98.
6. Казакова РВ, Мельник ВС, Білищук МВ. Порівняльний аналіз показників карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у підлітків, які проживають у різних екологічних умовах. *Новини стоматології*. 2013; 1: 78-79.
7. Клітинська ОВ, Стішковський АВ, Гасюк НВ. Оцінка стоматологічного статусу дітей 6–7 років, які постійно проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду. *Україна. Здоров'я нації*. 2019; 3: 43-50.
8. Клітинська ОВ, Васько АА. Ранжування уражень карієсом зубів у дітей при ретроспективному аналізі первинної медичної документації. *Україна. Здоров'я нації*. 2016; 3 (39): 45-49.
9. Смоляр НІ. Стоматологічне здоров'я дітей. Досягнення, проблеми, перспективи. *Актова промова 16 листопада 2006 р Львів : Галдент*. 2006; 27.
10. Каськова ЛФ, Попик КМ, Уласевич ЛП. Характеристика каріозних уражень постійних уражень постійних зубів у дітей, які навчаються в початковій школі. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018; 2 (2): 366-9.

REFERENCES

1. Bülleten' VOZ «Stomatologičeskoe obsledovanie, osnovnye metody». 3-e izdatel'stvo. Ženeva. 1989; 21.
2. Planirovanie stomatologičeskoj pomoši naseleniû. VOZ. Ženeva. 1980; 35.
3. Leus PA. Profilaktičeskaâ kommunal'naâ stomatologiâ. Moskva: Medicinskaâ kniga. 2008; 443.
4. Bezvuško EV. Stomatologičnij riven' zdorov'â ditej, âkî proživa-ût' u rižnij za ekologičnoû situaciêû mišcevoŝti. *Novini stomatologii*. 2008; 3(56): 42-46.
5. Savičuk NO. Stomatologične zdorov'â ditej, metodologični pîdhodi ta kriterii jogo ocîнки. *Sovremen-naâ stomatologiâ*. 2008; 1: 94-98.
6. Kazakova RV, Mel'nik VS, Bilišuk MV. Porivnâl'nij analiz pokaznikov kariêsu zubiv i zahvorûvan' tkanin parodonta u pîdlitkiv, âkî proživaût' u rižnih ekologičnih umovah. *Novini stomatologii*. 2013; 1: 78-79.
7. Klitins'ka OV, Stiškovs'kij AV, Gasûk NV. Ocîнка stomatologičnogo statusu ditej 6–7 rokiv, âkî postij-no proživaût' v umovah biogeohimičnogo deficitu ftoru ta jodu. *Ukraïna. Zdorov'â nacii*. 2019; 3: 43-50.
8. Klitins'ka OV, Vas'ko AA. Ranžuvannâ uražen' kariêsom zubiv u ditej pri retrospektivnomu analizi pervinnoï medicnoï dokumentacii. *Ukraïna. Zdorov'â nacii*. 2016; 3 (39): 45-49.
9. Smolâr NÎ. Stomatologične zdorov'â ditej. Doŝâgnennâ, problemi, perspektivi. *Aktova promova 16 listopada 2006 r L'viv : Galdent*. 2006; 27.
10. Kas'kova LF, Popik KM, Ulasevič LP. Harakteristika kariøznih uražen' postijnih uražen' postijnih zubiv u ditej, âkî navčaût'sâ v počatkovij školi. *Visnik problem biologii i medicini*. 2018; 2 (2): 366-9.

Отримано 24.08.2022 р.



УДК 616.379-008.64:615.838
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.35-42

БАЛЬНЕОТЕРАПІЯ ЯК ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Рогач І. М., Рего О. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Цукровий діабет – поліморфне метаболічне захворювання, поширеність якого стрімко зростає, а разом із ним – поширеність його ускладнень у пацієнтів з цим діагнозом. Для попередження ускладнень та розвитку самого захворювання дуже важливим є своєчасна діагностика, постійний нагляд та адекватна комплексна терапія. Окрім медикаментозного лікування, дуже важливими є і дієтотерапія, правильний режим, адекватне фізичне навантаження. За даними літератури, одним із безпечних та ефективних методів лікування також є і бальнеотерапія, позитивний ефект якої підтверджується дедалі частіше. Бальнеотерапія як елемент комплексного лікування, здатна покращити показники антиоксидантних, метаболічних та запальних функцій організму. Саме ці порушення є одними із провідних патогенетичних механізмів у розвитку цукрового діабету 2 типу, тому, впливаючи на ці ланки, ми можемо знайти ефективні методи не тільки для лікування, а й для профілактики даного захворювання.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив термально-мінеральної води на базі комплексу «Гармонія» с. Минай, шляхом зовнішнього та внутрішнього вживання, на обмінні процеси та психоемоційний стан хворих із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 48 хворих на цукровий діабет 2 типу з Закарпатської області. Обстежувані було рандомізовано розділені на дві групи: 1 група (24, 50%) – хворі на цукровий діабет 2 типу, що приймали мінеральну воду внутрішньо та зовнішньо (ванни, басейн та пиття) та 2 контрольна група (24, 50%) – хворі на цукровий діабет 2 типу, що отримували мінеральну воду тільки перорально. Всі обстежені пройшли консультативний огляд спеціалістів, антропометричне дослідження, лабораторні дослідження показників вуглеводного та ліпідного обміну та опитування щодо клінічного та психоемоційного стану за допомогою сервісу Google forms. Усі обстеження були проведені як перед початком курсу бальнеотерапії, так і після її завершення.

Результати досліджень. Провівши аналіз антропометричних даних обстежених нами пацієнтів, майже у ста відсотках було зафіксовано наявність підвищених рівнів індексу маси тіла (ІМТ), що свідчить про проблеми з надлишковою масою тіла та ожирінням. Серед лабораторних показників вуглеводного (рівень глюкози та HbA1c у сироватці крові) та ліпідного (загальний холестерин і тригліцериди) обміну були зафіксовані підвищені показники у обох групах пацієнтів. Повторивши дослідження після завершення курсу бальнеотерапії, було виявлено позитивний ефект показників ІМТ і тенденцію до нормалізації рівнів лабораторних показників. Варто підкреслити, що статистично кращий ефект був у групі пацієнтів, що отримували комбіновану терапію (внутрішнє та зовнішнє застосування мінерально-термальних вод). При опитуванні пацієнтів, найчастішими клінічними скаргами з боку органів шлунково-кишкового тракту, за частотою їх проявів, були: здуття, закреп, діарея, важкість в епігастрії та діарея, що змінюється закрепом. Згідно з суб'єктивними оцінками респондентів, зафіксовано високі рівні тривоги й стресу, проблеми зі сном, що свідчить про наявність порушень психоемоційного стану у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Також пацієнти відзначають і порушення когнітивних процесів, таких як: концентрація, запам'ятовування, увага й важкість відтворення інформації. Під час повторного опитування (після завершення курсу бальнеотерапії) також зафіксована позитивна тенденція до покращення як психоемоційного, так і соматичного станів пацієнтів і покращення їх когнітивних функцій, що свідчить про ефективність її використання у комплексному процесі лікування цукрового діабету 2 типу та його ускладнень.

Висновки. Бальнеотерапія є безпечним, неінвазивним, доступним та ефективним способом лікування та профілактики багатьох захворювань, у тому числі й метаболічних, як цукровий діабет, ожиріння та їх ускладнень. Проходження повного курсу покращує лабораторні показники вуглеводного та ліпідного обміну, сприяє втраті надлишкової маси тіла та покращує соматичний і психоемоційний стан пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Покращену ефективність має проходження комбінованого курсу бальнео-



терапії (внутрішній і зовнішній прийом термальних вод), саме тому рекомендуємо його використання в комплексному лікуванні та профілактиці пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: бальнеотерапія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, психоемоційні порушення, термальна вода.

Balneotherapy as an effective method of treatment and prevention of complications of type 2 diabetes
Rohach I.M., Reho O.Yu.

Abstract. Introduction. Diabetes mellitus is a polymorphic metabolic disease, the prevalence of which is rapidly increasing, and with it the prevalence of its complications in patients with this diagnosis. To prevent complications and the development of the disease itself, timely diagnosis, constant supervision, and adequate complex therapy are very important. In addition to drug treatment, diet therapy, proper regimen, and adequate physical activity are also essential. According to the literature, one of the safe and effective methods is also balneotherapy, the positive effect of which is confirmed more and more often. Balneotherapy, as an element of complex treatment, is able to improve indicators of antioxidant, metabolic, and inflammatory functions of the body. These disorders are one of the leading pathogenic mechanisms in the development of type 2 diabetes, therefore, influencing these links, we can find effective methods not only for treatment but also for the prevention of this disease.

Goal. To analyze the effect of thermal mineral water on the basis of the Harmony complex in the village of Mynai, through external and internal use, on metabolic processes and the psycho-emotional state of patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. 48 patients with type 2 diabetes from Zakarpattia Oblast were included in the study. The subjects were randomly divided into two groups: 1st group (24, 50%) – patients with type 2 diabetes, who took mineral water internally and externally (baths, swimming pool, and drinking) and 2nd control group (24, 50%) – patients with type 2 diabetes who received mineral water only orally. All examinees underwent a consultative examination by specialists, an anthropometric study, laboratory studies of indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and a survey on clinical and psycho-emotional state using the Google forms service. All examinations were carried out before the beginning of the course of balneotherapy and after its completion.

Research results. After analyzing the anthropometric data of the patients examined by us, the presence of increased levels of the body mass index (BMI) was recorded in almost one hundred percent, which indicates problems with excess body weight and obesity. Among laboratory indicators of carbohydrate (glucose level and HbA1c in blood serum) and lipid (total cholesterol and triglycerides) metabolism, elevated indicators were recorded in both groups of patients. Repeating the study after the completion of the balneotherapy course, a positive effect of BMI indicators and a tendency to normalize the levels of laboratory indicators were noted. It is worth mentioning that the group of patients receiving combined therapy (internal and external use of mineral-thermal waters) had a statistically better effect. When surveying patients, the most frequent clinical complaints from the gastrointestinal tract, according to the frequency of their manifestations, were: bloating, constipation, diarrhea, heaviness in the epigastrium, and diarrhea alternating with constipation. According to the subjective assessments of respondents, high levels of anxiety and stress, sleep problems were recorded, which indicates the presence of psycho-emotional disorders in patients with type 2 diabetes. Patients also note disorders of cognitive processes, such as concentration, memorization, attention, and difficulty in reproducing information. During the repeated survey, after the completion of the balneotherapy course, a positive trend was also recorded to improve both the psycho-emotional and somatic condition of the patients and the improvement of their cognitive functions, which indicates the effectiveness of its use in the complex process of treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications.

Conclusions. Balneotherapy is a safe, non-invasive, affordable, and effective way of treatment and prevention of many diseases, including metabolic diseases such as diabetes, obesity, and their complications. Completion of the full course improves laboratory indicators of carbohydrate and lipid metabolism, contributes to the loss of excess body weight, and improves the somatic and psycho-emotional state of patients with type 2 diabetes. The combined course of balneotherapy (internal and external intake of thermal waters) has improved effectiveness, which is why we recommend its use in the complex treatment and prevention of patients with type 2 diabetes.

Key words: balneotherapy, type 2 diabetes, obesity, psycho-emotional disorders, thermal water.

Вступ

Відповідно до сучасних даних Міжнародної Федерації Діабету, у 2021 році світ налічує 536,6 мільйона хворих на цукровий діабет у віці від 20-69 років, в Україні цей показник складає 5–7% від усього населення. За прогнозами до 2045-го року ці показники тільки

зростатимуть, тому можна стверджувати, що захворюваність на цукровий діабет стрімко зростає, створюючи все більше навантаження на систему охорони здоров'я. Цукровий діабет – поліморфне захворювання, що провокує низку різних ускладнень та коморбідних станів, профілактика й лікування яких є при-



оритетним завданням сучасної медицини [1]. Однак медикаментозне лікування – не єдиний інструмент впливу, а весь комплекс лікувальних заходів має базуватися на використанні різних методів, таких як: система правильного харчування (дієтотерапія), правильний режим фізичного навантаження, фізіотерапія та ін. Одним із ефективних таких методів є і бальнеотерапія, дослідженню впливу якої і присвячена дана стаття.

За даними літератури доведена безпечність використання бальнеотерапії пацієнтам з метаболічними захворюваннями (зокрема, з діабетом 2 типу й ожирінням) і підвищеним кардіоваскулярним ризиком, наголошено на відсутності негативного впливу на показники антиоксидантних, метаболічних і запальних функцій організму [2].

Бальнеотерапія має позитивний вплив на стан пацієнтів, у яких система окисного та антиоксидативного балансу порушена, наприклад, у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця. Також бальнеотерапія десятиліттями використовується при лікуванні ожиріння та його ускладнень. Збільшення жирової тканини пов'язують з порушенням регуляції секреції адипокінів і запаленням жирової тканини. Доведено, що бальнеотерапевтичні сірчані ванни впливають на антиоксидантний статус, чим у разі покращують метаболізм і сприяють нормалізації ваги цих пацієнтів [3]. Як доводять сучасні огляди наукових статей із різних країн, окрім лікувальних властивостей термальної води, існує і позитивний ефект лікувальних газів (кисень, водень, гелій, ксенон, озон та ін.), що розчинені в такій воді. Саме ці цілющі ефекти використовують у лікуванні та реабілітації хворих з патологіями різного профілю: захворюваннях головного мозку, включаючи черепно-мозкові травми, гіпоксію, ішемію та крововиливи в мозок, когнітивних ускладнень, захворюваннях бронхолегеневої системи, серця та метаболічних порушень [4].

Бальнеотерапія не втратила актуальність і нині, в період активної боротьби з COVID-19 та його ускладненнями серед пацієнтів з уже наявними хронічними захворюваннями, в тому числі з цукровим діабетом 2 типу та іншими коморбідними станами. Відомо, що в галузі фізичної та реабілітаційної медицини та бальнеотерапії специфічні реабілітаційні процедури, природні лікувальні фактори та фізична активність сприяють пом'якшенню дея-

ких клініко-патобіологічних наслідків ЦД, що особливо набули поширення після перенесеного гострого періоду COVID-19 [5].

У патоморфології більшості дегенеративних захворювань (атеросклероз, цукровий діабет, катаракта та ін.) вагоме місце посідає порушення механізму антиоксидантного захисту і, саме впливаючи на нього, ми досягаємо позитивний ефект нормалізації. Досягнення такого ефекту можливе шляхом перорального прийому мінеральних вод (так звана кренотерапія) [6].

Науковцями було проведено дослідження впливу бальнеотерапії у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом на певні біохімічні показники ліпідного та вуглеводного обміну, що довело її позитивний вплив на зниження маси тіла, індексу маси тіла, рівня тригліцеридів, загальної холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, глікемії та рівня лептину в сироватці, високочутливого С-реактивного білка та ін. [7].

Бальнеотерапія є клінічно ефективним додатковим підходом у лікуванні низки патологій. Хоч біологічні механізми, за допомогою яких занурення в мінерально-лікувальну воду, її внутрішнє вживання і застосування газів, грязей полегшують деякі симптоми ще до кінця не вивчені, але відомо, що нейроендокринна та імунологічні реакції, включаючи як гуморальний, так і клітинно-опосередкований імунітет, посилюються під дією бальнеотерапії, що призводить до протизапального, знеболюючого, антиоксидантного, хондропротекторного та анаболічного ефектів при широкому спектрі захворювань [8].

Одним із надзвичайно важливих аспектів позитивного впливу бальнеотерапії є покращення психоемоційного стану пацієнтів. Адже одною із головних складових симптомів при метаболічних захворюваннях є зміни емоційної та когнітивної сфери таких хворих. Тому дуже важливо звертати достатню увагу не тільки на органічні ускладнення та їх лікування, а і на профілактику психоемоційних порушень, що в свою чергу забезпечить нам кращий лікувальний ефект першочергового захворювання [9].

Закарпаття – це край надзвичайно багатий на водойми з термальними, мінеральними властивостями, склад яких є унікальним та лікувальним. Саме тому доцільним та актуальним є наукове дослідження впливу таких вод на організм пацієнтів на Закарпатті.



Одною з таких водойм, які підходять для бальнеотерапії, є термально-рекреаційний комплекс «Гармонія», що розташований у с. Минай Ужгородського району, де добувається вода з глибини 870 м із температурою на виході 36°C. Дослідженнями «Українського НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» воду класифікують як вуглекислу, кремнієву, високої мінералізації (20 г/л), гідрокарбонатно-хлоридну, натрієву з кислотно-лужним балансом рН – 6,6-6,9. За хімічним складом вода аналогічна джерелам курорту Саірме (Грузія) та мінеральній воді Арзні (Вірменія). Саме на базі даного комплексу і проводилися наші дослідження щодо ефективності бальнеотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження

Проаналізувати вплив термально-мінеральної води на базі комплексу «Гармонія» с. Минай шляхом зовнішнього та внутрішнього вживання на обмінні процеси та психоемоційний стан хворих із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 48 хворих на цукровий діабет 2 типу з Закарпатської області. Серед них 30 (62%) жінок і 18 (38%) чоловіків. Середній вік пацієнтів склав 59,2±7,08. Дослідження проводили у період із грудня 2021 р. по червень 2022 р. Обстежуваних рандомізовано розділили на дві групи: 1 група (24, 50%) – хворі на цукровий діабет 2 типу, що приймали мінеральну воду внутрішньо й зовнішньо (ванни, басейн і пиття) та 2 контрольна група (24, 50%) – хворі на цукровий діабет 2 типу, які отримували мінеральну воду лише перорально. Курс бальнеотерапії тривав 4 тижні. Питний режим терапії включав вживання мінеральної води за 30 хв до їди, 150–200 мл температурою (20–22°C) три рази на день. Курс лікувальних ванн складався з 15-ти сеансів щоденно по 20 хв у воді з температурою 36°C. Плавання в басейнах із термальною водою 30–33°C протягом 4 тижнів через день по 1 годині.

Перед початком дослідження всі пацієнти були оглянуті гастроентерологом та ендокринологом з метою виявлення наявності та відсутності протипоказань до бальнеотерапії. Усім пацієнтам було проведено вимірювання зросту, ваги, об'ємів грудної клітки та жи-

вота, було вираховано індекс маси тіла (ІМТ), визначені показники рівня глюкози, глікозилизованого гемоглобіну HbA1c та холестерину, тригліцеридів в сироватці крові, проведення анкетування з метою оцінки психоемоційного та соматичного стану. Анкетування було попередньо розроблене авторами та розповсюджене серед респондентів за допомогою он-лайн сервісу Google forms. Усі вказані дослідження були проведені до початку курсу бальнеотерапії та через тиждень після його завершення. Обстеження, нагляд і бальнеотерапія для пацієнтів проводилась на базі термально-рекреаційного та медичного комплексу «Гармонія», с. Минай, Ужгородський район, Закарпатська область.

Фізико-хімічна характеристика води, що використовувалася в дослідженні: вуглекисла, кремнієва, високої мінералізації (20 г/л), гідрокарбонатно-хлоридна, натрієва, рН – 6,6–6,9.

Критеріями виключення стали: наявність протипоказань до бальнеотерапії, супутні онкологічні захворювання, гострий період супутніх захворювань, декомпенсований стан хворих, важкі супутні захворювання.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою відомих методів параметричної та непараметричної статистики.

Результати досліджень

Після виміру антропометричних даних на початку курсу бальнеотерапії ми визначили ІМТ досліджуваних хворих і, відповідно до рекомендацій ВООЗ, розподілили їх залежно від цього показника на групи, де ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла (0%); 16,0–18,5 – недостатній масі тіла (0%); 18,0–24,9 – нормальній масі (4%); 25,0–29,9 – надмірній масі (17%); 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня (25%); 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня (33%); 40,0 і більше – ожирінню III ступеня (21%). Серед наших пацієнтів на початку дослідження була дуже мала кількість осіб, які б не мали проблем з масою тіла, а навпа-

ки, основний відсоток припадав на осіб з ожирінням II та III ступенів, однак під час повторного визначення ІМТ-показники змінилися в

кращий бік. Порівняльний розподіл показників ІМТ до та після курсу бальнеотерапії наведено на рисунку 1.

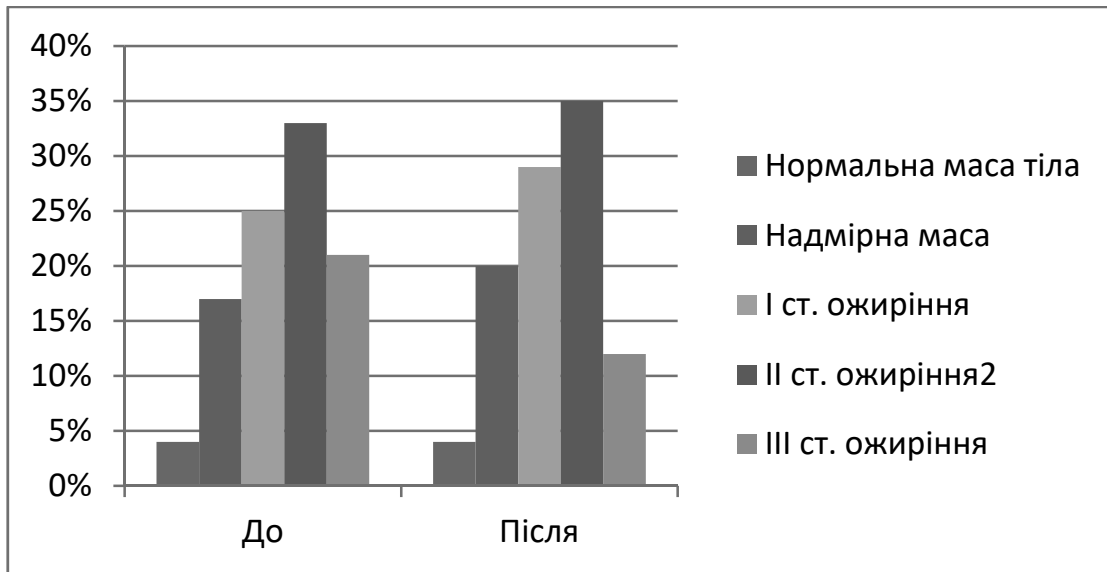


Рис. 1. Відсотковий розподіл пацієнтів за показником ІМТ до та після проходження курсу бальнеотерапії.

Результати вимірювання досліджуваних лабораторних показників серед двох груп пацієнтів також вказали на позитивний ефект

курсу лікування водою. Середні показники всіх пацієнтів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Лабораторні показники пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу до та після проходження курсу бальнеотерапії

Показник	Пацієнти 1 групи (n=24)		Пацієнти 2 групи (n=24)	
	До	Після	До	Після
Глюкоза, ммоль/л	9,26±0,38	6,82±0,23	8,97±0,36	7,22±0,32
HbA1c, %	7,02±0,29	5,28±0,28	6,82±0,18	5,76±0,48
Заг. холестерин, ммоль/л	6,12±0,36	4,08±0,56	6,23±0,12	5,12±0,24
Тригліцериди, ммоль/л	2,34±0,17	1,11±0,10	2,72±0,07	1,56±0,23

* Примітка: між показниками двох груп обстежених хворих до та після різниця статистично достовірна ($p < 0,05$).

Як бачимо, отримані нами результати свідчать про позитивний ефект курсу бальнеотерапії на біохімічні показники як вуглеводного, так і ліпідного обміну серед обох груп пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Однак варто звернути увагу на чітку тенденцію, що результати 1 групи досліджуваних, де пацієнти отримували мінеральну воду не тільки внутрішньо, а і зовнішньо, відзначаються кращі результати як за лабораторни-

ми показниками, так і за індексом маси тіла. Дане спостереження вказує на більшу ефективність комплексної бальнеотерапії з різними шляхами впливу на організм, що обґрунтовує більшу доцільність призначення саме цього комплексу та режиму терапії.

У анкеті Google forms, крім психоемоційного стану, ми додали запитання щодо клінічного самопочуття наших пацієнтів, де були наведені основні симптоми та скар-



ги, що вказували б на дисфункцію органів ШКТ при цукровому діабеті 2 типу. Відсоткове співвідношення цих ознак у різних групах

обстежуваних до та після проходження курсу бальнеотерапії наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Частота проявів клінічних ознак дисфункції ШКТ у обстежених хворих із цукровим діабетом 2 типу до та після проходження курсу бальнеотерапії

Показник	Пацієнти 1 групи (n=24)		Пацієнти 2 групи (n=24)	
	До	Після	До	Після
Закреп	63%	46%	58%	32%
Діарея	33%	21%	29%	19%
Діарея, що змінюється закрепом	17%	8%	21%	13%
Здуття живота	79%	46%	83%	37%
Відчуття важкості в епігастрії	25%	17%	38%	17%

Як бачимо, згідно з отриманими результатами, після пройденого курсу бальнеотерапії в обох досліджуваних групах відзначається суттєве покращення клінічного стану пацієнтів щодо основних скарг, пов'язаних з дисфункцією органів ШКТ. Бачимо, що як суто питтєвий режим, так і його комбінаційне поєднання з зовнішнім застосуванням мінеральних вод, позитивно впливає на зниження таких симптомів, як: закреп, діарея, діарея, що змінюється закрепом, здуття живота та відчуття важкості в епігастрії. Варто підкресли-

ти високі результати, отримані під час курсу перорального вживання мінеральних вод при боротьбі з закрепами та здуттям у обстежених хворих на цукровий діабет 2 типу.

Надалі питання нашого опитувальника стосувалися психоемоційного стану респондентів. Ми попросили їх суб'єктивно оцінити рівень їхньої тривожності та стресу на 5-бальній шкалі (де 0 – не відчуваю взагалі, 5 – дуже високий рівень). Результати цих оцінок до та після курсу бальнеотерапії, представлені на рисунках 2 та 3.

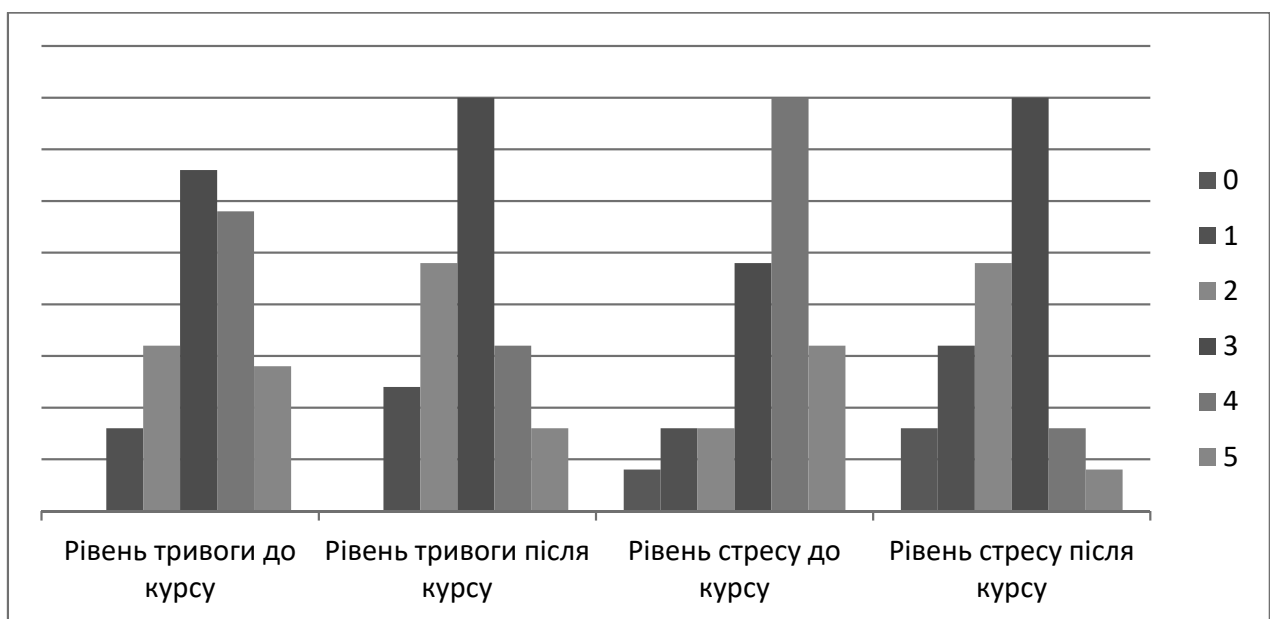


Рис. 2. Розподіл бальних оцінок щодо рівня тривоги та стресу у респондентів 1 групи до та після проходження курсу бальнеотерапії.

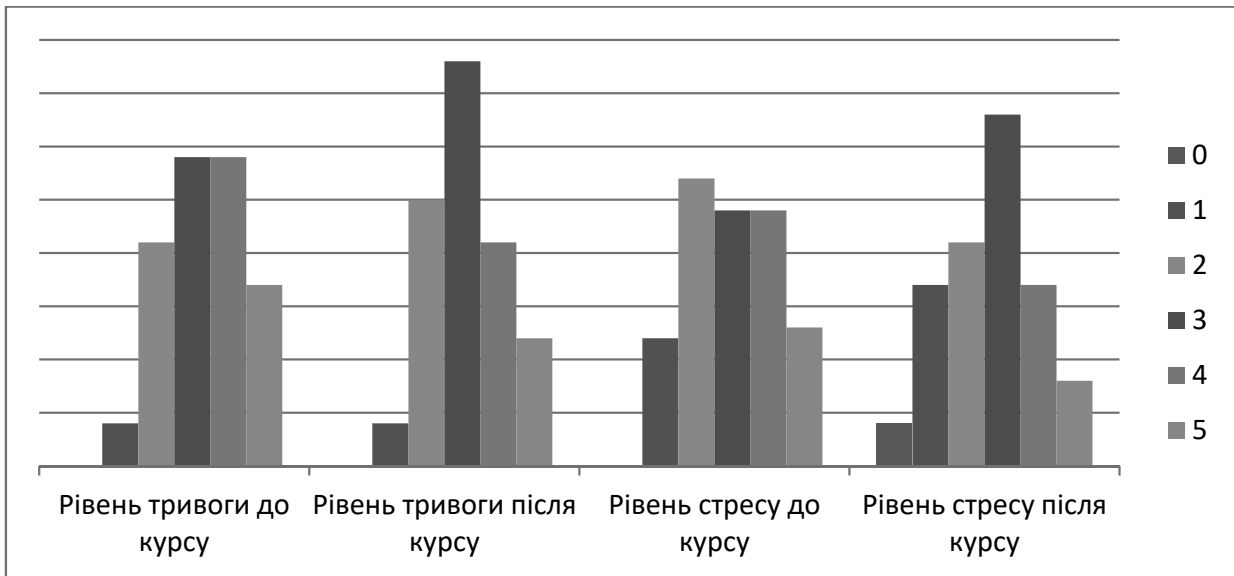


Рис. 3. Розподіл бальних оцінок щодо рівня тривоги та стресу у респондентів 2 групи до та після проходження курсу бальнеотерапії.

Аналізуючи та порівнюючи ці дві діаграми, можемо сказати, що бальнеотерапія в обох досліджуваних групах викликає зниження рівня стресу та тривожності у обстежених пацієнтів. Однак чітко відзначається більш позитивна тенденція зниження цих проявів у 1 групі респондентів, котрі отримували мінеральну воду не тільки перорально а і зовнішньо, шляхом прийому ванн і плавання в термально-мінеральній воді. Цей факт, безумовно, підтверджує доцільність комплексного призначення процедур для досягнення більшого ефекту в профілактиці й лікуванні цукрового діабету 2 типу та його ускладнень.

На запитання «Чи є у Вас проблеми зі сном?», – наші респонденти відповіли таким чином: 1 група: «так» – 42%, «ні» – 20%, «ін-

коли» – 38%; 2 група: «так» – 54%, «ні» – 25%, «інколи» – 21%. На це ж запитання респонденти відповіли і після завершення курсу бальнеотерапії, а їх відповіді розділилися таким чином: 1 група: «так» – 21%, «ні» – 16%, «інколи» – 63%; 2 група: «так» – 38%, «ні» – 34%, «інколи» – 28%. Отже, як бачимо, прослідковується покращення якості сну в обох досліджуваних групах, але з переважанням у першій.

Досліджуючи основні функції когнітивної сфери пацієнтів, ми опитали їх щодо суб'єктивного враження, важкості при запам'ятовуванні, концентрації та увазі, відтворенні й сприйманні інформації. Об'єднані результати відповідей на дані запитання представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Відсотковий розподіл результатів опитування респондентів щодо симптомів порушення основних когнітивних процесів до та після курсу бальнеотерапії

Показник	Пацієнти 1 групи (n=24)		Пацієнти 2 групи (n=24)	
	До	Після	До	Після
Важкість запам'ятовування	46%	33%	42%	29%
Порушення концентрації	42%	29%	46%	38%
Порушення уваги	29%	21%	38%	29%
Важкість у відтворенні інформації	25%	17%	33%	21%



Спираючись на отримані нами результати, можемо стверджувати, що у хворих на цукровий діабет 2 типу спостерігаються порушення когнітивних функцій у зв'язку з поліморфністю уражень, спричинених ЦД, однак ефективного етіотропного лікування для усунення цих порушень поки що не доведено. Саме тому доцільним є подальше дослідження ефективності впливу різних комплексів немедикаментозних методів їх лікування та профілактики.

Висновки

Бальнеотерапія є безпечним, неінвазивним, доступним та ефективним способом лікування та профілактики багатьох захворювань, зокрема метаболічних, таких як цукровий діабет, ожиріння та їх ускладнень. Позитивний вплив досягається як шляхом перорального вживання мінеральних вод, так і шляхом зовнішнього впливу у ви-

гляді гарячих ванн і плавання в термальномінеральних басейнах. Однак наші результати підтверджують більшу ефективність використання комплексного впливу бальнеотерапії (зовнішньої та внутрішньої) на клінічні, лабораторні, психоемоційні прояви цукрового діабету 2 типу та його ускладнень. Запропонований нами 4-тижневий курс бальнеотерапії вказав на позитивні зміни у лабораторних показниках вуглеводного й ліпідного обміну пацієнтів (зниження рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину й тригліцеридів, зі стат. достовірністю $p < 0,05$); зниження рівня тривожності та стресу; покращення якості сну й функціонування когнітивних процесів.

Отже, рекомендуємо використання бальнеотерапії як елементу комплексного лікування та профілактики цукрового діабету 2 типу та його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas 10th ed. 2021.
2. Oláh M, Koncz Á, Fehér J, Kálmánczhey J, Oláh C, Nagy G, et al. The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity)—a randomised, controlled, follow-up study. *Contemp Clin Trials*. 2011;32(6):793–801.
3. Leibetseder V, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W, Ekmekcioglu C. Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. *Clin Chim acta*. 2004;343(1–2):105–11.
4. MUNTEANU C, DOGARU G, ROTARIU M, ONOSE G. Therapeutic gases used in balneotherapy and rehabilitation medicine-scientific relevance in the last ten years (2011–2020)-Synthetic literature review. *Balneo PRM Res J*. 2021;12(2):111–22.
5. Munteanu C, Păun D-L, ȘUȚĂ A-M, Florescu SA, Onose G. Diabetes mellitus and COVID-19 in the post-acute phase patients-possible links with physical and rehabilitation medicine and balneotherapy. *Balneo Res J*. 2020;11:350–67.
6. Karagülle MZ, Karagülle M. Effects of drinking natural hydrogen sulfide (H₂S) waters: a systematic review of in vivo animal studies. *Int J Biometeorol*. 2020;64(6):1011–22.
7. Ohtsuka Y, Yabunaka N, Watanabe I, Noro H, Agishi Y. Balneotherapy and platelet glutathione metabolism in type II diabetic patients. *Int J Biometeorol*. 1996;39(3):156–9.
8. Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, immune system, and stress response: a hormetic strategy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1687.
9. Yang B, Qin Q, Han L, Lin J, Chen Y. Spa therapy (balneotherapy) relieves mental stress, sleep disorder, and general health problems in sub-healthy people. *Int J Biometeorol*. 2018;62(2):261–72.

Отримано 24.08.2022 р.



УДК 616.092 +612.3

DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.43-50

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА АВТОНОМНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ З НАДМІРНОЮ ВАГОЮ ТІЛА ЗА ДОПОМОГОЮ ПАРС

Петрик К. Ю., Паламарчук О. С.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, кафедра фізіології та патофізіології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Встановлено, що у дітей молодшого шкільного віку з надмірною масою тіла часто простежуються автономні дисфункції, які в майбутньому можуть призвести до розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень. Такі дисфункції піддаються зворотному розвитку при умові корекції харчування та збільшення рухової активності дітей.

Метою дослідження була перевірка припущення, що використання ПАРС доцільне для контролю ефективності оздоровчих програм для такого контингенту і підбору індивідуальної програми корекції.

Матеріали та методи. До дослідження було залучено 51 дитину. Протягом наступних 3-х місяців всі обстежені під керівництвом інструктора проходили курс корекції ваги тіла, який включав формування навиків здорового харчування з підбором індивідуальної калорійності раціону та фізичні навантаження швидко-силового характеру (танцювальні та гімнастичні вправи, спортивні ігри) з частотою 3 тренування на тиждень тривалістю 45–60 хвилин. Оцінку складу тіла проводили біоімпедансним методом за допомогою аналізатора складу тіла «TANITA-BC-601» (Японія). Функціональний стан автономної регуляції оцінювався з використанням комп'ютерного апаратно-програмного комплексу «КАРДІОЛАБ» (ХАІ-МЕДИКА, Україна).

Результати досліджень. Статистичне опрацювання показників ВСР у всій вибірці обстежених показало, що у 37 дитини (72,54%) були ознаки автономної дисфункції. Після завершення курсу ознаки автономної дисфункції діагностовані тільки у 18 обстежених (35,29%). При цьому наявність цих ознак простежувалася у тих дітей, котрі мали відносно високий показник ПАРС.

Висновки. Застосування 3-місячної програми корекції ваги тіла привело до зменшення вмісту жиру в організмі дітей на $2,65 \pm 1,75\%$ ($p < 0,05$), рейтингу вісцерального жиру – на $2,239 \pm 0,722$ од. ($p < 0,05$), а відсоток автономних дисфункцій у досліджуваній вибірці зменшився на 37,25 %. Показник активності регуляторних систем (ПАРС) є інформативним параметром щодо покращення показників функціонального стану АНС.

Ключові слова: автономна нервова система, автономні дисфункції, надмірна вага, варіабельність серцевого ритму, діти молодшого шкільного віку.

Comprehensive assessment of autonomic regulation in overweight elementary school children using PARS

Petryk K.Yu., Palamarchuk O.S.

Abstract. It was established that overweight children of elementary school age often have autonomic dysfunctions, which in the future may lead to the development of metabolic syndrome, type 2 diabetes and its complications. Such dysfunctions are subject to reverse development under the condition of correction of nutrition and increased motor activity of children.

The aim of our study was to verify the assumption that the use of PARS is appropriate for monitoring the effectiveness of health programs for such a contingent and selecting an individual correction program.

Methods. 51 children were involved in the study. During the next 3 months, all examinees, under the guidance of an instructor, underwent a body weight correction course, which included the formation of healthy eating skills with the selection of individual caloric content of the diet and physical activity of a high-speed and strength nature (dance and gymnastic exercises, sports games) with a frequency of 3 training sessions per week lasting 45-60 minutes. Assessment of body composition was carried out by the bioimpedance method using the body composition analyzer «TANITA-BC-601» (Japan). The functional state of autonomic regulation was assessed using the computer hardware and software complex «CARDIOLAB» (XAI-MEDICA, Ukraine).



Results. Statistical processing of HRV indicators in the entire sample of the examined showed that 37 children (72.54%) had signs of autonomic dysfunction. After completing the course, signs of autonomic dysfunction were diagnosed only in 18 examinees (35.29%). At the same time, the presence of these signs was observed in those children who had a relatively high score of PARS.

Conclusions. The use of a 3-month body weight correction program led to a decrease in body fat content of children by $2.65 \pm 1.75\%$ ($p < 0.05$), visceral fat content - by 2.239 ± 0.722 units. ($p < 0.05$), and the percentage of autonomic dysfunctions in the studied sample decreased by 37.25%. The parameter of the activity of regulatory systems (PARS) is an informative indicator regarding the improvement of parameters of the functional state of the ANS.

Key words: Autonomic nervous system, autonomic dysfunctions, overweight, heart rate variability, children of elementary school age.

Вступ

ПАРС – це аббревіатура терміну «показник активності регуляторних систем», запропонованого Р.М. Баєвським у 80-х роках минулого сторіччя як інтегрального критерію вегетативного гомеостазу організму людини, який базується на аналізі показників варіабельності серцевого ритму [1, 2, 3]. ПАРС розраховується в балах за спеціальним алгоритмом, що враховує статистичні показники варіабельності серцевого ритму (BCP), геометричні параметри гістограми й дані спектрального аналізу ритмокардіограми [4]. Значення ПАРС виражаються в балах від 1 до 10 і характеризують весь можливий спектр функціональних станів організму. Практика застосування ПАРС у медико-біологічних дослідженнях показала, що він є надійним маркером функціональних резервів організму людини, зокрема, у хворих з різноманітними захворюваннями серцево-судинної системи [5, 6]. Однак у літературі практично відсутні дослідження інформативності цього показника для оцінки функціонального стану організму у дітей молодшого шкільного віку з надмірною масою тіла. Водночас встановлено, що у цієї категорії часто є автономні дисфункції, які в майбутньому можуть призвести до розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень [7, 8, 9]. Такі дисфункції піддаються зворотному розвитку при умові корекції харчування та збільшення рухової активності дітей [10, 11]. На нашу думку, використання ПАРС доцільне для контролю ефективності оздоровчих програм для такого контингенту і підбору індивідуальної програми корекції. Перевірка даного припущення і стала метою цього дослідження.

Мета дослідження

Перевірка припущення, що використання ПАРС доцільне для контролю ефективності оздоровчих програм для дітей молодшого

шкільного віку з надмірною вагою тіла і підбору індивідуальної програми корекції.

Матеріали та методи

До дослідження було залучено 51 дитину віком від 9 до 11 років, із них – 27 хлопчиків і 24 дівчаток. Усі обстежені діти були допубертатного періоду розвитку без клінічних ознак патології за даними фізикального обстеження та лабораторних тестів (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, показники артеріального тиску). Критерієм включення в дослідження була наявність надлишкової ваги тіла за критерієм індексу маси тіла (ІМТ) у межах $25,0$ – $29,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Особи з клінічними ознаками ожиріння або метаболічного синдрому виключались із дослідження. Протягом наступних 3-х місяців всі обстежені під керівництвом інструктора проходили курс корекції ваги тіла, який включав формування навиків здорового харчування з підбором індивідуальної калорійності раціону та фізичні навантаження швидкісно-силового характеру (танцювальні та гімнастичні вправи, спортивні ігри) з частотою 3 тренування на тиждень тривалістю 45–60 хвилин.

Обстеження проводилося до початку та в кінці курсу і включало оцінку складу тіла біоімпедансним методом за допомогою аналізатора складу тіла "TANITA-BC-601" (Японія). Зокрема, визначались: маса тіла (М, кг), індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), вміст загального жиру (ВЗЖ %), рейтинг вісцерального жиру (РВЖ, од.), вміст безжирових мас (ВБМ, %). Функціональний стан автономної регуляції оцінювався з використанням показників варіабельності серцевого ритму (BCP), отриманих шляхом реєстрації стандартних 5-хвилинних проміжків ЕКГ за допомогою комп'ютерного апаратно-програмного комплексу "КАРДІО-ЛАБ" (ХАІ-МЕДИКА, Україна) за загальноприйнятою методикою [12]. Зокрема, визначали часові характеристики серцевого ритму:

показники загальної варіабельності серцевого ритму: SDNN, мс – стандартне відхилення всіх RR інтервалів 5-хвилинного інтервалу ЕКГ, показники активності парасимпатичної АНС (RMSSD, мс – квадратний корінь середнього значення квадратів різниць довжин послідовних RR інтервалів, рNN50, % – відсоток сусідніх RR інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс). При спектральному аналізі ВСР використовувалися такі параметри: TP, мс² – загальна потужність спектру серцевого ритму, VLF, мс² – потужність спектру дуже низьких частот (центральні нейрогуморальні впливи), LF, мс² – потужність спектру низьких частот (відображають активність симпатичної ланки АНС), HF, мс² – потужність спектральних високих частот (відображають активність парасимпатичної ланки АНС), LF/HF – показник симпато-вагального балансу (симпато-парасимпатичний індекс). Додатково розраховувався відсотковий внесок частотних компонентів спектру в TP (VLF%, LF%, HF%).

ПАРС визначався з допомогою апаратно-програмного комплексу "КАРДІОЛАБ" за спеціальним алгоритмом, який враховує п'ять критеріїв: 1) сумарний ефект регуляції за показниками ЧСС; 2) сумарну активність регуляторних механізмів за середньоквадратичним

відхиленням кардіоінтервалів (SDNN); 3) сумарну активність симпатичного відділу автономної нервової системи за індексом напруги регуляторних систем (IH); 4) активність вазомоторного центру за потужністю низькочастотного діапазону (LF); 5) активність надсегментарних рівнів автономної регуляції за потужністю наднизькочастотного діапазону спектру серцевого ритму (VLF). Кожний із критеріїв оцінювався в балах за шкалою від -2 до +2, а кінцевий показник отримувався сумуванням балів, отриманих за кожен із критеріїв [13].

Наочне відображення результатів представлено апаратно-програмним комплексом "КАРДІОЛАБ" у вигляді "Світлофору" (рис. 1), у якому виділяються три зони функціональних станів:

Зелений означає оптимальний стан організму з точки зору АНС, який не потребує жодних спеціальних заходів щодо профілактики і лікування.

Жовтий вказує на необхідність підвищеної уваги пацієнта до свого здоров'я, необхідність проведення оздоровчих та профілактичних заходів.

Червоний вказує на високу імовірність розвитку патологічного стану та необхідність терміново звернути увагу на діагностику і лікування можливих захворювань.

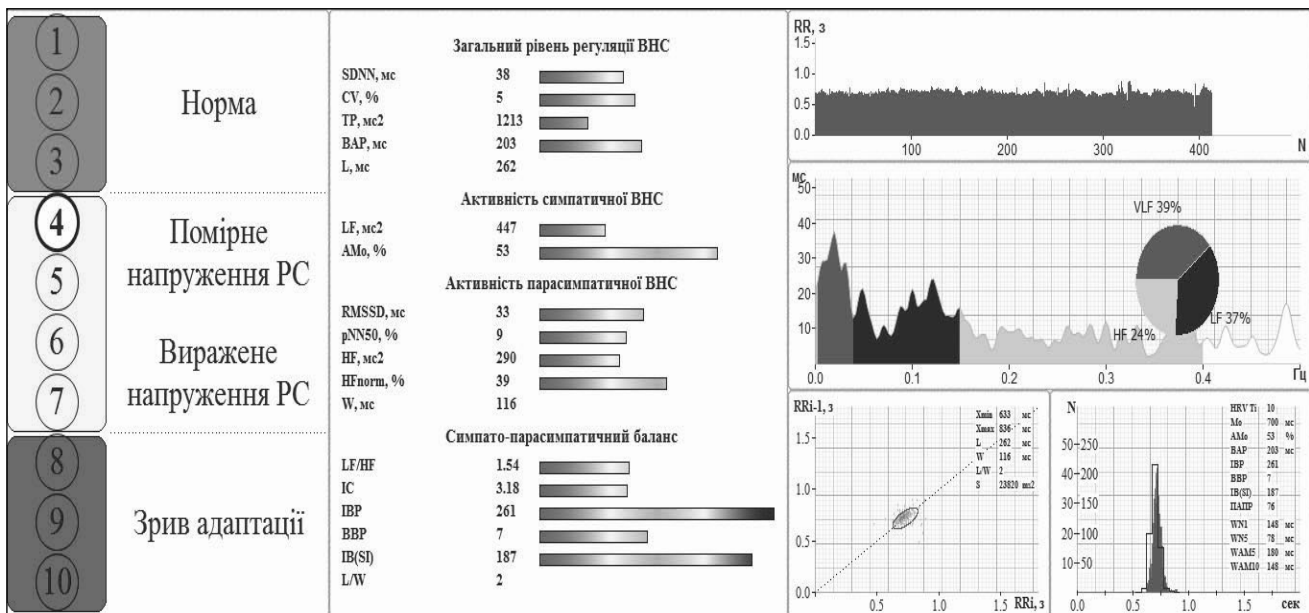


Рис. 1. Приклад оцінки ПАРС із використанням апаратно-програмного комплексу «КардіоЛаб».

Для статистичного опрацювання результатів дослідження був використаний статистичний пакет MS Excel. Відмінність між досліджуваними вибірками оцінювалась за до-

помогою непараметричних методів (ANOVA), та Т-тесту Стьюдента для двох незалежних вибірок.



Результати досліджень

Під впливом 3-місячної програми корекції ваги тіла у групі обстежених дітей відбулися суттєві зміни як маси тіла, так і його компонентного складу (табл. 1). Зокрема, маса тіла зменшилася в середньому

на $3,21 \pm 1,71$ кг, або на 6,78%; ІМТ зменшився на $-1,52 \pm 0,82$ кг/м², або на 5,40%; ВЗЖ зменшився на $2,65 \pm 1,75\%$; РВЖ зменшився на $2,239 \pm 0,722$ од., або 31,73%, а ВБМ статистично вірогідно зріс на $2,88 \pm 1,24\%$.

Таблиця 1

Динаміка показників компонентного складу тіла обстежених осіб від впливом 3-місячного курсу корекції ваги тіла (M±m)

Показники компонентного складу тіла	n=51			
	на початку курсу	в кінці курсу	різниця	вірогідність
ІМТ, кг/м ²	28,15±2,64	26,63±2,87	-1,52±0,82	p< 0,01
ВЗЖ, %	33,54±3,68	30,89±2,81	- 2,65±1,75	p< 0,05
РВЖ, од.	7,056±1,814	4,817±2,017	- 2,239±0,722	p< 0,01
ВБМ, %	60,27±2,47	63,15±2,38	2,88±1,24	p< 0,05
Маса тіла, кг	47,33±4,62	44,12±3,96	- 3,21±1,71	p< 0,05

Такі зміни маси та компонентного складу тіла супроводжувалися значними зсувами показників функціонального стану АНС. Динаміка показників

варіабельності серцевого ритму обстеженої вибірки представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка показників варіабельності серцевого ритму обстежених осіб від впливом 3-місячного курсу корекції ваги тіла (M±m)

Показники ВСР	n=51			
	на початку курсу	в кінці курсу	різниця	вірогідність
SDNN, мс	38,43±6,39	51,65±7,19*	13,22±4,37	p<0,01
TP, мс ²	3122±695	3959±675*	837±234	p<0,05
LF, мс ²	1305±264	1033±218*	-272±124	p<0,05
AMo, %	41,23±6,17	34,29±5,83	-6,94±3,07	p<0,05
RMSSD, мс	17,95±2,15	31,22±3,81**	13,27±4,15	p<0,01
pNN50, %	6,79±2,45	15,28±4,11	8,49±2,55	p<0,01
HF, мс ²	878±288	1236±345	358±281	н/д
VLF, мс ²	939±351	1690±448	751±352	p<0,05
LF/HF	1,49±0,74	0,84±0,48**	-0,65±0,27	p<0,01
IC	4,39±2,81	4,56±3,15	0,17±2,84	н/д
IH	116,3±31,6	81,2±29,1*	-35,1±18,5	p<0,05
VLF %	30,08±5,74	42,69±6,71**	12,61±3,21	p<0,01
LF, %	41,89±7,12	26,09±5,79**	-15,80±6,98	p<0,01
HF, %	28,12±4,02	31,22±5,70	3,10±4,77	н/д
ПАРС, од	5,078±2,049	2,716±1,189	-2,362±1,133	p<0,05

Примітка: н/д - відмінності статистично не достовірні.



Так, за даними показників часового домену ВСР зросла загальна потужність автономної регуляції серцевого ритму, на що вказує статистично значиме збільшення SDNN на $13,22 \pm 4,37$ мс ($p < 0,01$); зменшилася активність симпатичної ланки АНС за даними АМо на $6,94 \pm 3,07$ % ($p < 0,05$) та напруженість автономної регуляції за даними ІН, який зменшився на $35,1 \pm 18,5$ од. ($p < 0,05$). Водночас показники, які характеризують активність парасимпатичної ланки АНС, суттєво збільшилися. Це стосується RMSSD, який зріс на $13,27 \pm 4,15$ мс ($p < 0,01$) та рNN50, що виріс на $8,49 \pm 2,55$ % ($p < 0,01$).

Такий характер змін функціонального стану АНС підтверджується і динамікою спектральних параметрів ВСР. Зокрема, загальна потужність автономної регуляції серцевого ритму за даними TP зросла на 837 ± 234 мс² ($p < 0,05$); потужність хвиль низької частоти LF зменшилася на 272 ± 124 мс² ($p < 0,05$); потужність хвиль дуже низької частоти VLF збільшилася 751 ± 352 мс² ($p < 0,05$). Абсолютне значення показника активності парасимпатичної ланки HF статистично вірогідно не змінилося, хоча показник симпато-парасимпатичного балансу LF/HF зменшився на $0,65 \pm 0,27$. Найбільш яскраво перерозподіл активності периферичного відділу АНС на користь парасимпатичної ланки проявився у динаміці відносного вкладу показників симпатичної ланки (LF%) та надсегментарних рівнів регуляції (VLF%) у загальну потужність хвильового спектру серцевого ритму (TP). Так, LF% зменшився на $15,80 \pm 6,98$ % ($p < 0,01$), тоді як VLF% збільшився на $12,61 \pm 3,21$ % ($p < 0,01$). Загалом такі зсуви функціонального стану АНС можна трактувати як перерозподіл активності між симпатичною та парасимпатичною ланками АНС на користь останньої.

Порівняння показника активності регуляторних систем (ПАРС) до та після програми корекції ваги тіла, дозволило виявити позитивні зміни функціонального стану організму в обстежених осіб. Так, у результаті курсу нормалізації ваги тіла простежувалося зниження ПАРС, який до початку курсу становив $5,078 \pm 2,049$, а після його завершення – $2,716 \pm 1,189$ ($p < 0,05$), що вказує на зменшення напруженості регуляторних систем організму та збільшення його функціонального резерву в більшості обстежених.

Статистичне опрацювання показників ВСР у всій вибірці обстежених показало, що

у 37 дітей (72,54%) були ознаки автономної дисфункції. До таких ознак відносилися: підвищення напруженості автономної регуляції, критерієм якого був вихід загальної потужності спектру серцевого ритму (TP) та стандартного відхилення всіх RR інтервалів 5-хвилинного інтервалу ЕКГ (SDNN) за нижню межу норми для даної вікової категорії; симпатикотонія або ваготонія за даними відхилення від норми показника симпато-вагального балансу (LF/HF); збільшення відносного вкладу над низькочастотних складових спектру серцевого ритму (VLF%) порівняно з нормативними значеннями для даної вікової категорії. Після завершення курсу ознаки автономної дисфункції діагностовані тільки у 18 обстежених (35,29%). При цьому наявність цих ознак простежувалася у тих дітей, котрі мали відносно високий показник ПАРС (більше 3 од.).

Обговорення результатів. Розлади вегетативної нервової системи у дітей та підлітків є актуальною проблемою сучасної педіатрії внаслідок значного поширення даної патології, поліморфізму клінічних проявів, труднощів діагностики, а також негативного впливу на якість життя, ризику формування низки хронічних захворювань [14]. У кожної третьої дитини вегетативні порушення, незважаючи на проведені лікування, зберігаються протягом багатьох років, а у 17–20 % дітей з віком прогресують і призводять до розвитку ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми, виразкової хвороби шлунка та ін. [15].

Характерною особливістю останніх років є збільшення частки пацієнтів із вегетативною дисфункцією. Під впливом неправильного режиму дня, розумового перевтоми, надмірних фізичних навантажень або гіподинамії, високого рівня особистісної тривожності виникає тривала психоемоційна напруга, що призводить до зриву адаптаційних процесів та дисфункції автономної нервової системи [16]. Як правило, всі ці фактори сприяють надмірному відкладенню та накопиченню жиру в організмі дитини. Окрім цього, розвитку ожиріння у дітей сприяють і погані харчові звички, генетична схильність до набору ваги, емоційні фактори, стать, вік, рівень фізичної активності та культурні аспекти поведінки. Ряд досліджень демонструє, що ожиріння у дітей є причиною патологічних змін функціонального стану АНС [15, 17]. Це підтверджують і результати нашого дослідження



ня, згідно з якими автономна дисфункція діагностована у 72,54% дітей до пубертатного віку (9–11 років). Можна припустити, що з початком статевого дозрівання, коли в організмі починаються суттєві гормональні зсуви, цей відсоток є ще більшим. Загалом зміни функціонального стану АНС у дітей з надмірною вагою зводяться до пригнічення парасимпатичної ланки АНС, посилення функціональної активності симпатичної ланки та централізації автономної регуляції, на що вказують підвищені значення показника VLF та VLF%. Такі дані узгоджуються з більшістю висновків інших авторів щодо напряму зсувів АНС при ожирінні. Однак дискусійним питанням залишається вплив ожиріння на функціональну активність симпатичного відділу АНС. Так, деякі дослідження вказують на зниження симпатичної активності, а інші демонструють збільшення симпатичної активності, а в частині досліджень не виявили змін активності симпатичного відділу АНС у дітей з ожирінням порівняно з дітьми без ожиріння [17, 18]. Зважаючи на відсутність чітких даних стосовно характеру функціональних різних ланок АНС при ожирінні у дітей залишається актуальним пошук інтегральних показників, які б демонстрували несуперечливі результати при вивченні впливу різних факторів на організм хворої дитини. На наш погляд, таким показником можна вважати показник активності регуляторних систем (ПАРС), запропонований Р.М. Баєвським [1, 13]. У нашому дослідженні показано, що він є надійним маркером покращення функціонального стану АНС у дітей з ожирінням, до яких застосовувалася 3-місячна програма корекції ваги тіла. Це аргументується тим, що перехід цього показника із «жовтої» зони (4-7 балів) у «зелену» зону (1–3 бали) завжди супроводжував-

ся зменшенням проявів автономної дисфункції той час, як окремі параметри ВСР залишалися в неоптимальному діапазоні. У результаті програми корекції ваги тіла відсоток автономних дисфункцій у досліджуваній вибірці зменшився на 37,25 %, а ПАРС зменшився із $5,078 \pm 2,049$ до $2,716 \pm 1,189$ ($p < 0,05$).

У ряді досліджень переконливо продемонстровано, що зменшення маси тіла та фізична активність можуть сприяти покращенню функціонального стану АНС у дітей із ожирінням [19–21]. Це повністю узгоджується із отриманими нами даними про те, що корекція харчування та фізична активність не тільки зменшують надлишкову жирову масу в організмі дитини, але й оптимізують функціональний стан АНС. Тому дітей із надмірною масою тіла слід завчасно заохочувати до мінімізації або усунення ризиків, спричинених ожирінням.

Висновки

1. У значній кількості дітей молодшого шкільного віку з надмірною масою тіла (72,54% досліджуваної вибірки) виявлені ознаки автономної дисфункції за даними варіабельності серцевого ритму у вигляді зсуву симпатовагального балансу в бік симпатикотонії та централізації автономної регуляції.

2. Застосування 3-місячної програми корекції ваги тіла привело до зменшення вмісту жиру в організмі дітей на $2,65 \pm 1,75\%$ ($p < 0,05$), рейтингу вісцерального жиру – на $2,239 \pm 0,722$ од. ($p < 0,05$), а відсоток автономних дисфункцій у досліджуваній вибірці зменшився на 37,25 %.

3. Найбільш інформативним параметром щодо покращення показників функціонального стану АНС був показник активності регуляторних систем (ПАРС).

ЛІТЕРАТУРА

1. Gorst N, Lychagina S, Gorst V, Goryachkina L, Polukova M, Chaprasova O. Index of activity of the regulatory systems in the structure of the analysis heart rate variability. *NATURAL SCIENCES*. 2016;54(1):028-033.
2. Catai A, Pastre C, Godoy M, Silva E, Takahashi A, Vanderlei L. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2020;24(2):91-102.
3. Hartevelde L, Nederend I, ten Harkel A, Schutte N, de Rooij S, Vrijkotte T et al. Maturation of the Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children and Adolescents. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(4).
4. Dormal V, Vermeulen N, Mejias S. Is heart rate variability biofeedback useful in children and adolescents? A systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021;62(12):1379-1390.
5. Khemani P, Mehdirad A. Cardiovascular Disorders Mediated by Autonomic Nervous System Dysfunction. *Cardiology in Review*. 2020;28(2):65-72.



6. Fazeli M, Collet J, MacNeily A, Afshar K. Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Bladder and Bowel Dysfunction. *Journal of Urology*. 2016;195(4 Part 2):1245-1249.
7. Bjelakovic L, Vukovic V, Jovic M, Bankovic S, Kostic T, Radovanovic D, Pantelic S, Zivkovic M, Stojanovic S. Heart rate recovery time in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children. *The Physician and sportsmedicine*. 2017;45(4): 438-442.
8. Koepp P, Hamm H. Zur Funktion des autonomen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus [Function of the autonomic nervous system in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1983;131(5): 273-276.
9. Shevchenko N, Tsiura O, Shlieienkova H, Panko N, Kvaratskheliya T. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus with other chronic pathology in children. *Georgian medical news*. 2021;(312):78-82.
10. Kamijo K, Pontifex M, O'Leary K, Scudder M, Wu C, Castelli D et al. The effects of an afterschool physical activity program on working memory in preadolescent children. *Developmental Science*. 2011;14(5):1046-1058.
11. Wolters E, Steel B. Sustainable Futures: Healthy Lifestyles, Obesity, and Access to Food in U.S. Counties 2012. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2016;8:73-80.
12. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1996;1(2):151-181.
13. Baevskiy R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoretycheskie aspekti i vozmozhnosta klinycheskoho prymerenyia. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Medytyna, 2000. 295.
14. Chutko L, Kornishina T, Surushkina S, Yakovenko E, Anisimova T, Volov M. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im SS Korsakova*. 2018;118(1):43.
15. Pelone F, Specchia M, Veneziano M, Capizzi S, Bucci S, Mancuso A et al. Economic impact of childhood obesity on health systems: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;13(5):431-440.
16. Reilly JJ. Health consequences of obesity. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88(9):748-52.
17. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Obesity and sustainability—in transition. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(3):161.
18. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C та ін. World-wide 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. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
19. Prado WL, Siegfried A, Dâmaso AR, Carnier J, Piano AD, Siegfried W. Effects of long-term multidisciplinary inpatient therapy on body composition of severely obese adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2009;85(3):243-8.
20. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(1):23-35.
21. Brasil I, Monteiro W, Lima T, Seabra A, Farinatti P. Effects of judo training upon body composition, autonomic function, and cardiorespiratory fitness in overweight or obese children aged 8- to 13 years. *Journal of Sports Sciences*. 2020;38(21):2508-16.

REFERENCES

1. Gorst N, Lychagina S, Gorst V, Goryachkina L, Polukova M, Chaprasova O. Index of activity of the regulatory systems in the structure of the analysis heart rate variability. *NATURAL SCIENCES*. 2016;54(1):028-033.
2. Catai A, Pastre C, Godoy M, Silva E, Takahashi A, Vanderlei L. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2020;24(2):91-102.
3. Hartevelde L, Nederend I, ten Harkel A, Schutte N, de Rooij S, Vrijkotte T et al. Maturation of the Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children and Adolescents. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(4).
4. Dormal V, Vermeulen N, Mejias S. Is heart rate variability biofeedback useful in children and adolescents? A systematic review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2021;62(12):1379-1390.



5. Khemani P, Mehdirad A. Cardiovascular Disorders Mediated by Autonomic Nervous System Dysfunction. *Cardiology in Review*. 2020;28(2):65-72.
6. Fazeli M, Collet J, MacNeily A, Afshar K. Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Bladder and Bowel Dysfunction. *Journal of Urology*. 2016;195(4 Part 2):1245-1249.
7. Bjelakovic L, Vukovic V, Jovic M, Bankovic S, Kostic T, Radovanovic D, Pantelic S, Zivkovic M, Stojanovic S. Heart rate recovery time in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese children. *The Physician and sportsmedicine*. 2017;45(4): 438-442.
8. Koepp P, Hamm H. Zur Funktion des autonomen Nervensystems bei Kindern und Jugendlichen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus [Function of the autonomic nervous system in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1983;131(5): 273-276.
9. Shevchenko N, Tsiura O, Shlieienkova H, Panko N, Kvaratskheliya T. Comorbidity of type 1 diabetes mellitus with other chronic pathology in children. *Georgian medical news*. 2021;(312):78-82.
10. Kamijo K, Pontifex M, O'Leary K, Scudder M, Wu C, Castelli D et al. The effects of an afterschool physical activity program on working memory in preadolescent children. *Developmental Science*. 2011;14(5):1046-1058.
11. Wolters E, Steel B. Sustainable Futures: Healthy Lifestyles, Obesity, and Access to Food in U.S. Counties 2012. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*. 2016;8:73-80.
12. Malik M. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 1996;1(2):151-181.
13. Baevskiy R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosty klinicheskogo primeneniya. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Medytyna, 2000. 295.
14. Chutko L, Kornishina T, Surushkina S, Yakovenko E, Anisimova T, Volov M. Syndrome of autonomic dysfunction in children and adolescents. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova*. 2018;118(1):43.
15. Pelone F, Specchia M, Veneziano M, Capizzi S, Bucci S, Mancuso A et al. Economic impact of childhood obesity on health systems: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2011;13(5):431-440.
16. Reilly JJ. Health consequences of obesity. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88(9):748-52.
17. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Obesity and sustainability—in transition. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(3):161.
18. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C та ін. World-wide 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. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
19. Prado WL, Siegfried A, Dâmaso AR, Carnier J, Piano AD, Siegfried W. Effects of long-term multidisciplinary inpatient therapy on body composition of severely obese adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2009;85(3):243-8.
20. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(1):23-35.
21. Brasil I, Monteiro W, Lima T, Seabra A, Farinatti P. Effects of judo training upon body composition, autonomic function, and cardiorespiratory fitness in overweight or obese children aged 8- to 13 years. *Journal of Sports Sciences*. 2020;38(21):2508-16.

Отримано 25.08.2022 р.



УДК 616.314-07:616.314-053: 616.314-089.23
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.51-61

ОЦІНКА ВПЛИВУ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА ФОРМУВАННЯ ДИСТАЛЬНОГО ПРИКУСУ В ОСІБ ВІКОМ ВІД 15 ДО 18 РОКІВ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОЇ ГІГІЄНІЧНОЇ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЯК ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПРОТЕТИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ

*Фера М. О., Криванич В. М., Кенюк А. Т., Фера О. В., Пензелік І. В., Маруха Р. Ю.,
Криванич А. В., Липчей Н. О., Пацан Г. Ю.*

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Наявність дистального прикусу є причиною ряду функціональних та естетичних порушень щелепно-лицевого апарату (порушення жування, ковтання, дихання, дикції). Використання методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики сприяє ранньому виявленню аномалій зубо-щелепної системи і підвищує ефективність та успішність проведеного комплексного стоматологічного лікування.

Мета дослідження. Встановити ступінь впливу факторів ризику на формування дистального прикусу в осіб віком від 15 до 18 років серед населення м. Ужгород із використанням методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики для профілактики ускладнень комплексної протетичної реабілітації пацієнтів.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося серед жителів м. Ужгород віком від 15 до 18 років на базі Університетської стоматологічної поліклініки стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», приватних стоматологічних клінік м. Ужгород. Був проведений комплексний стоматологічний огляд 396 пацієнтів із використанням методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики.

Результати досліджень. Виділено ряд основних факторів ризику, які сприяють формуванню дистального прикусу, визначено їх ступінь впливу.

Висновки. Встановлено, що вплив на визначені нами фактори ризику та використання відповідних ортодонтичних методів лікування дистального прикусу забезпечують успішний результат лікування з формуванням правильних оклюзійних співвідношень зубних рядів, відновленням порушених функцій (жування, дикції, дихання) та естетики обличчя (усунення непропорційності, вирівнювання профілю обличчя).

Ключові слова: дистальний прикус, гігієнічна діагностика, клініко-лабораторна діагностика, протетична реабілітація.

Assessment of the risk factors influence regarding the development of distal bite by using complex hygienic and clinical-laboratory diagnostics as prevention of complications of prosthetic rehabilitation of patients

Fera M.O., Kryvanych V.M., Keniuk A.T., Fera O.V., Penzelyk I.V., Marukha R.Yu., Kryvanych A.V., Lypchey N.O., Patsan H.Yu.

Abstract. Introduction. Distal bite is the cause of several functional and aesthetic disorders of the maxillofacial region, which include alteration of chewing, swallowing, breathing, and speaking functions, impairment of facial profile and its symmetry.

Aim. To determine the degree of influence of risk factors on the formation of a distal bite in persons aged 15 to 18 years among the Uzhhorod population by hygienic, clinical and laboratory diagnostic methods using for the complications of complex prosthetic rehabilitation of patients.prevention.

Materials and methods. The research was conducted among Uzhhorod city residents aged 15-18 years on the basis of the University Dental Clinic at the Faculty of Dentistry (Uzhhorod National University) and among the



patients of private dental clinics in Uzhhorod city. An in-depth dental examination of 396 patients was performed using the methods of complex hygienic and clinical-laboratory diagnostics.

Results. A number of main risk factors that contribute to the formation of distal bite have been identified, and their degree of influence has been determined.

Conclusions. Correction of identified risk factors and their elimination in combination with orthodontic treatment of distal bite provides a successful result of rehabilitation with the normalization of the occlusal pattern, restoration of impaired functions (chewing, breathing, speaking) and improvement of facial aesthetics.

Key words: distal bite, clinical diagnostics, clinical-laboratory diagnostics, prosthetic rehabilitation.

Вступ

До найбільш поширених аномалій зубо-щелепної системи відносять дистальний прикус, який характеризується прогнатичним співвідношенням щелеп. За даними проведеного нами наукового дослідження, питома вага дистального прикусу становить до 38% серед населення м. Ужгород віком від 15 до 18 років [1, 2, 3, 4, 5].

Наявність дистального прикусу є причиною ряду функціональних та естетичних порушень щелепно-лицевого апарату (порушення жування, ковтання, дихання, дикції, пташиний профіль обличчя) [6, 7, 8, 9]. Нерівномірний розподіл жувального навантаження призводить до функціонального перевантаження, стирання зубів та їх передчасної втрати. Заміщення дефектів зубних рядів шляхом ортопедичного протезування з опорю на титанові внутрішньокісткові дентальні імпланти у пацієнтів із дистальним прикусом є не прогнозованим та недостатньо ефективним через наявність порушення оклюзійних співвідношень [10, 11, 12]. Використання методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики сприяє ранньому виявленню аномалій зубо-щелепної системи і підвищує ефективність та успішність проведеного комплексного стоматологічного лікування [5, 6, 7, 9, 10].

Таким чином, профілактика ускладнень комплексної протетичної реабілітації пацієнтів, яка ґрунтується на ранньому виявленні та цілеспрямованій корекції факторів ризику формування дистального прикусу з використанням методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики, є актуальною та недостатньо дослідженою.

Мета дослідження

Встановити ступінь впливу факторів ризику на формування дистального прикусу в осіб віком від 15 до 18 років серед населення м. Ужгород з використанням методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики для профілактики ускладнень комплексної протетичної реабілітації пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось серед жителів м. Ужгород віком від 15 до 18 років на базі Університетської стоматологічної поліклініки стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», приватних стоматологічних клінік м. Ужгород.

Проведений комплексний стоматологічний огляд хворих із використанням методів гігієнічної та клініко-лабораторної діагностики (аналіз зовнішньо- і внутрішньоротових фотографій з оцінкою лицевих співвідношень, форми голови та обличчя, визначення профілю обличчя; клінічні та функціональні методи – проби Ешлера-Бітнера, Ільїної-Маркосян; антропометричне вимірювання діагностичних моделей за методом A. Pont та Korkhaus; рентгенологічне обстеження (ортопантомограма, бічна цефалограма)), аналіз первинної стоматологічної документації та соціологічне опитування хворих з використанням авторської анкети. Математично-статистичний аналіз отриманих даних було проведено за допомогою програми «STATISTICA 6.0» (StatSoftInc.) та «Excel» (MS Office, 2016).

Дослідження проведено із дотриманням біоетичних вимог і затверджено «Етичним кодексом» стоматологічного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» №01092018 від 1 вересня 2018 року.

Результати досліджень

Для отримання математично-статично значимих результатів нами було визначено необхідну кількість спостережень (формула 1) з використанням коефіцієнта надійності експерименту (α), який складав 0,95, що є достатнім та представницьким при проведенні досліджень та дозволяє отримати достовірно репрезентативні результати і сформувані науково обґрунтовані висновки. Встановлено, що розрахована нами необхідна кількість спостережень становить 396 досліджень.

Формула 1

Показник необхідної кількості спостережень

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2}{\Delta^2},$$

де n – кількість необхідних спостережень,
 t – довірчий коефіцієнт, значення якого залежить від заданого рівня ймовірності (p) кінцевого результату (при $p=95\%$ t дорівнює 2),
 σ – середнє квадратичне відхилення,
 Δ – гранична помилка, значення якої задається відповідно до мети і завдань дослідження.

Безперервним комплексним клініко-лабораторним дослідженням охоплено 396 пацієнтів віком від 15 до 18 років серед населення м. Ужгород, які зверталися за медичною до-

помогою до лікарів-стоматологів Університетської стоматологічної поліклініки й приватних стоматологічних клінік м. Ужгород. Проведено поділ обстежуваних осіб за віком (рис. 1).

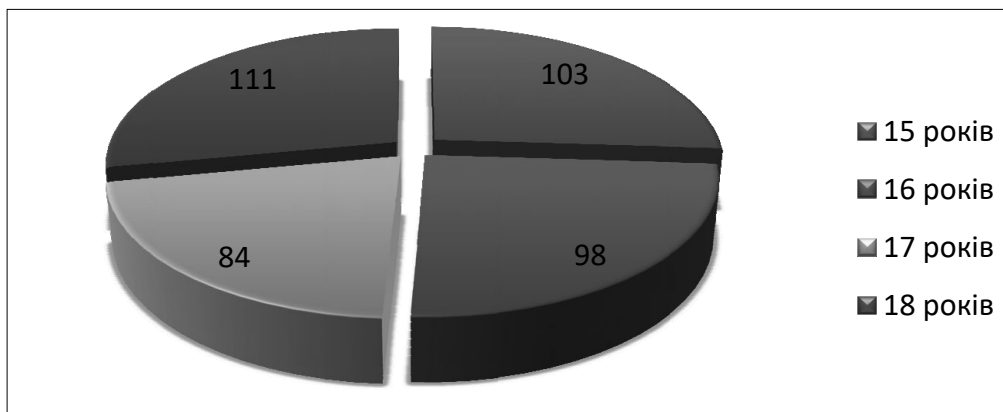


Рис. 1. Розподіл обстежуваних за віком.

Реєстрацію стану зубо-щелепної системи та оклюзійного співвідношення зубних рядів під час клінічного обстеження пацієнтів

здійснено з використанням внутрішньоротових фотографій (рис. 2).



Рис. 2. Внутрішньоротові фотографії пацієнтки С. 17 років із дистальним прикусом, ускладненим глибоким різцевим перекриттям (в анамнезі фактор ризику – передчасне видалення тимчасових молярів).

Після проведення комплексного стоматологічного огляду та підтвердження діагнозу «дистальний прикус» було здійснено поглиблене соціологічне опитування з ви-

користанням авторської анкети для виявлення сили впливу основних факторів ризику на формування дистального прикусу.



Особливості типу і характеру харчування є одним із важливих чинників фізіологічного формування зубо-щелепної системи. Фізіологічні рухи нижньої щелепи в процесі смоктання грудей сприяють розвитку нижньої щелепи, жувальних, м'язів і формування правильного прикусу. При штучному вигодовуванні ріст нижньої щелепи затримується, відбувається також затримка розвитку м'язів і зберігається дитяча ретрогенія. Відсутність твердої їжі в раціоні призводить до недостатнього навантаження жувальних м'язів [8, 9, 12, 13]. Штучне вигодовування і пізнє включення в раціон дитини твердої їжі відзначили опитані батьки 22% дітей.

Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів встановлено у 18% дітей. Молочні та постійні зуби були видалені через карієс і його ускладнення у 16,5% дітей і побутові травми – у 1,5% без подальшого протезування утвореного дефекту. Травма щелепно-лицевої ділянки була відмічена у 11% випадків. Ці фактори можуть призводити до повільного росту і розвитку нижньої щелепи. Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів призводить до порушення оклюзійного співвідношення між зубами верхньої і нижньої щелеп, неправильного розподілу жувально-го тиску, зменшення жувальної ефективності, зниження міжальвеолярної висоти.

Захворювання ЛОР-органів (риніти, синусити та гайморити різної етіології, аденоїдні розростання, викривлення носової перепо-

родки, гіпертрофія носових раковин) було зареєстровано у 43 % обстежуваних. Порушення носового дихання і напіввідкритий рот зумовлюють тиск щічних м'язів на верхній зубний ряд і призводять до його деформації. Звуження верхнього зубного ряду в ділянці ікол перешкоджає нормальному змиканню зубних рядів, внаслідок чого виникає рефлекторне скорочення задніх пучків скроневих м'язів, нижня щелепа зміщується постеріально, тобто розвивається дистальний прикус. Якщо форма верхнього зубного ряду своєчасно не виправлена, то таке порушення зберігається і закріплюється гіперактивність м'язових пучків, зміщуючи нижню щелепу назад. Ротовий тип дихання формує характерне положення голови у дитини під час сну, що відзначено у 29% пацієнтів із захворюваннями ЛОР-органів [8, 9, 12].

Дія факторів ризику «Тип вигодовування», «Шкідливі звички (закушування зубами нижньої губи, сон на спині з закиненою назад головою, смоктання пальця чи сторонніх предметів)», «Термін використання пелюшки» обумовлена тривалим неправильним м'язовим скороченням і перенапруженням жувальних м'язів, які беруть участь при смоктанні.

Дистальний прикус із важчими ступенями і більшою вираженістю морфо-функціональних змін спостерігається при впливі декількох факторів ризику (захворювання ЛОР-органів, ротовий тип дихання, наявність шкідливої звички) (рис. 3).

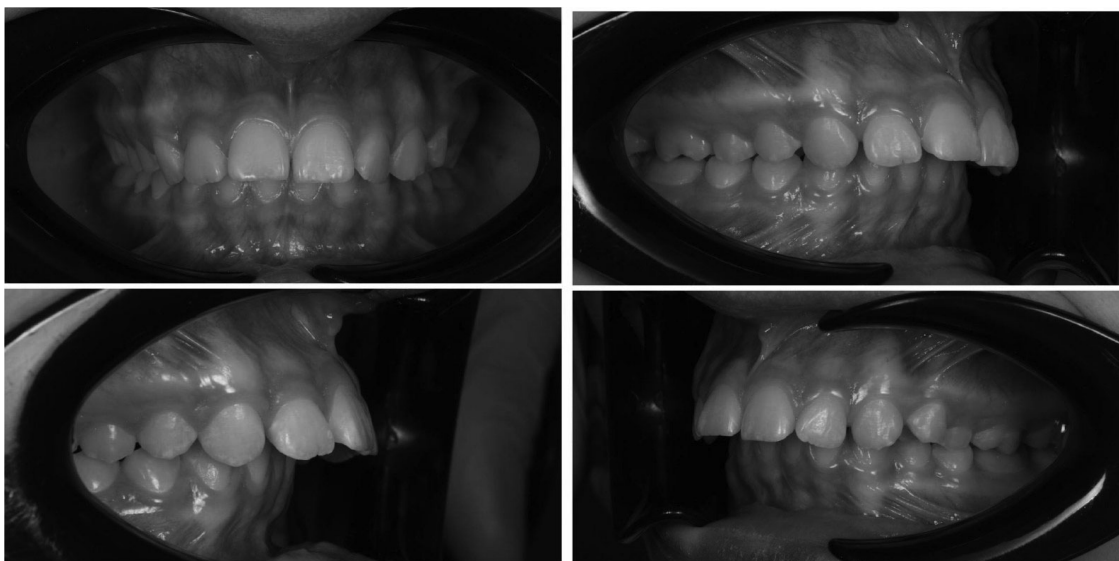


Рис. 3. Дистальний прикус пацієнтки М. 15 років із захворювань ЛОР-органів, ротовим типом дихання та наявністю шкідливої звички смоктання великого пальця.



Для визначення зв'язку між кількісними ознаками досліджуваних факторів, які впливають на формування дистального прикусу («Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)», «Травми щелепно-лицевої ділянки», «Тип вигодовування», «Термін використання пустышки», «Шкідливі звички (за-

кушування зубами нижньої губи, сон на спині з закиненою назад головою, смоктання пальців чи сторонніх предметів)», «Частота вживання твердих харчових продуктів», «Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів» та ін.) використано метод рангової кореляції Спірмена (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив факторів ризику на формування дистального прикусу серед осіб від 15 до 18 років (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена)

Фактор ризику	Значення показника рангової кореляції (r)
Загальний стан здоров'я за самооцінкою	0,33
Звернення до лікаря-ортодонта	0,54
Відвідування логопеда	0,7
Травми щелепно-лицевої ділянки	0,45
Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)	0,8
Захворювання матері під час вагітності	0,54
Тип вигодовування	0,81
Термін використання пустышки	0,85
Інфекційні та вірусні захворювання	0,34
Шкідливі звички (закушування зубами нижньої губи, сон на спині з закиненою назад головою, смоктання пальця чи сторонніх предметів)	0,72
Кількість прийомів їжі на день	0,45
Частота вживання твердих харчових продуктів	0,66
Використання допоміжних засобів під час чищення зубів	0,23
Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів	0,82

Оцінка сили зв'язку коефіцієнта рангової кореляції Спірмена здійснювалася за шкалою Чеддока (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка сили зв'язку коефіцієнтів рангової кореляції (Шкала Чеддока)

Значення показника	Інтерпретація показника
0–0,3	Дуже слабка сила зв'язку
0,3–0,5	Слабка сила зв'язку
0,5–0,7	Середня сила зв'язку
0,7–0,9	Висока сила зв'язку
0,9–1,0	Дуже висока сила зв'язку



Відповідно до розрахованих результатів рангової кореляції Спірмена, високий показник кореляції мають такі фактори: «Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів» ($r=0,82$), «Термін використання пустушки» ($r=0,75$), «Тип вигодовування» ($r=0,81$), «Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит,

аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)» ($r=0,8$) та «Термін використання пустушки» ($r=0,85$), а низький показник – «Використання допоміжних засобів під час чищення зубів» ($r=0,23$), «Загальний стан здоров'я за самооцінкою» ($r=0,33$) (рис. 4).

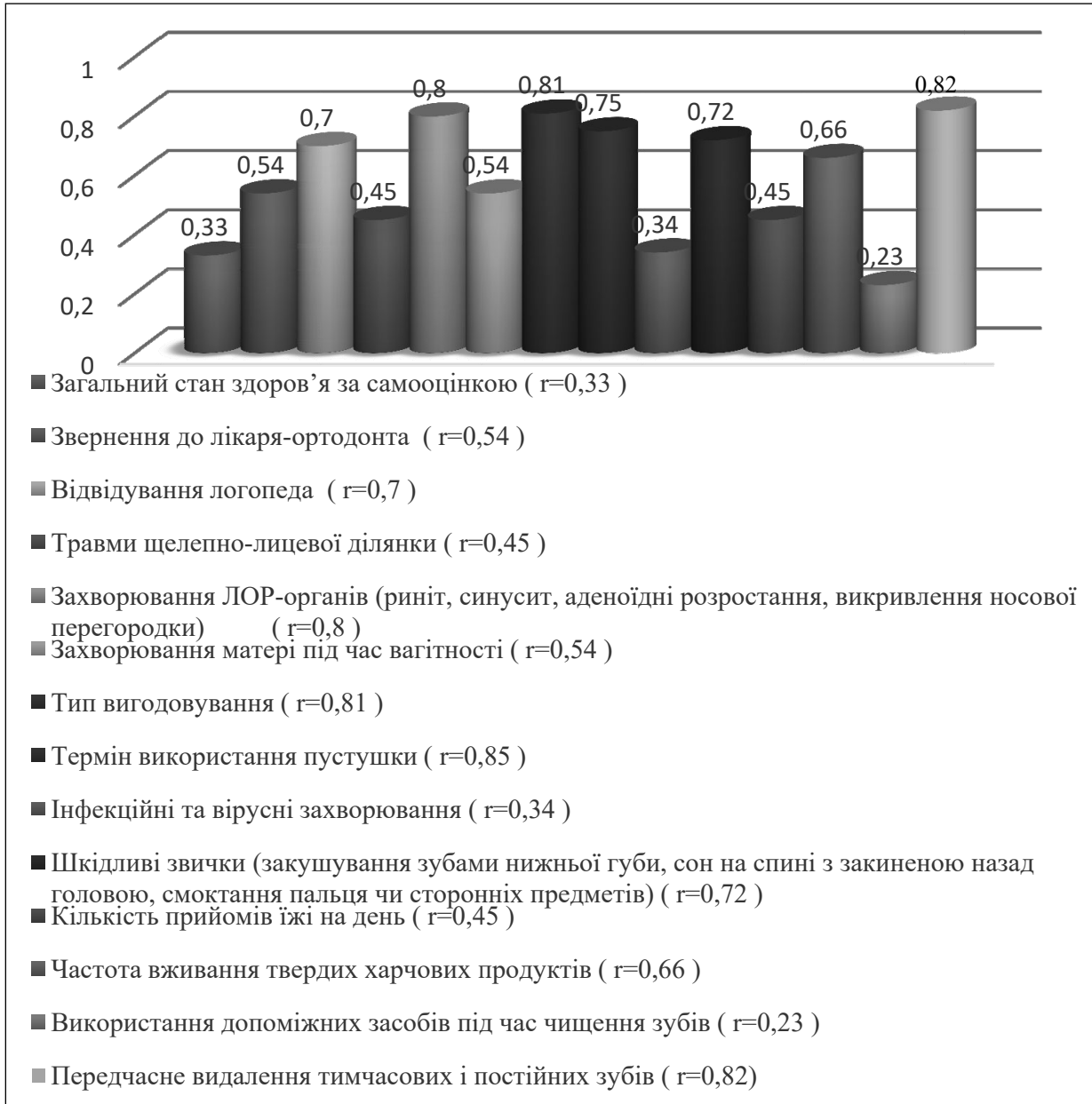


Рис. 4. Вплив факторів ризику на формування дистального прикусу серед населення Закарпатської області віком від 15 до 18 років (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена).

Метод дисперсного аналізу проводився з метою виділення й оцінювання зміни результативної ознаки під впливом зміни умов або градацій фактора. Оцінку значення показників дисперсії проводили за критерієм Фішера. При визначенні критерію Фішера результати, які були нижчими за розраховане значення F_{crit} , вплив досліджуваного фактора вважали незначущим, при значенні критерію Фішера

вищим – підтверджували вплив цього фактора на зміни середніх значень впливу досліджуваних факторів. Результати дисперсного аналізу представлені в таблиці 3, де: F – значення критерію Фішера; F_{crit} – критичне значення критерію Фішера; SS – сума квадратів; df – число ступенів свободи (розраховують на основі кількості анкет); MS – середній квадрат; P -value – рівень значущості для розрахованого F .



Таблиця 3

Оцінка значення показників дисперсного аналізу при визначенні впливу факторів ризику на формування дистального прикусу в осіб віком від 15 до 18 років (критерій Фішера)

Результати дисперсного аналізу						Критерій Фішера
Source of variation	SS	Df	MS	P-value	F	F _{crit}
«Загальний стан за самооцінкою»						
Between Groups	7,414	1	3,854	0,22	0,561	2,447
Within Groups	129,663	396	2,037			
Total	137,077	397				
«Звернення до лікаря-ортодонта»						
Between Groups	1,419	1	0,355	1,36	0,259	2,447
Within Groups	26,133	396	0,218			
Total	27,552	397				
«Відвідування логопеда»						
Between Groups	5,419	1	37,451	0,56	1,195	2,447
Within Groups	33,133	396	6,709			
Total	38,552	397				
«Травма щелепно-лицевої ділянки»						
Between Groups	148,802	1	37,451	0,47	1,233	2,447
Within Groups	838,574	396	6,709			
Total	987,349	397				
«Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)»						
Between Groups	2,419	1	37,451	0,89	2,559	2,447
Within Groups	26,133	396	6,709			
Total	28,552	397				
«Захворювання матері під час вагітності»						
Between Groups	148,802	1	37,451	0,97	2,365	2,447
Within Groups	838,574	396	6,709			
Total	987,349	397				
«Тип вигодовування»						
Between Groups	5,419	1	37,451	1,01	3,652	2,447
Within Groups	33,133	396	6,709			
Total	38,552	397				
«Термін використання пустышки»						
Between Groups	56,9	1	37,451	1,21	2,741	2,447
Within Groups	448,574	396	6,709			
Total	556,349	397				



Продовження табл. 3

«Інфекційні та вірусні захворювання»						
Between Groups	113,2	1	37,451	0,57	1,547	2,447
Within Groups	838,574	396	6,709			
Total	987,346	397				
«Шкідливі звички (закушування зубами нижньої губи, сон на спині з закиненою назад головою, смоктання пальця чи сторонніх предметів)»						
Between Groups	148,802	1	37,451	0,95	3,614	2,447
Within Groups	596,6	396	6,709			
Total	786,348	397				
«Кількість прийомів їжі на день»						
Between Groups	97	1	37,451	0,45	1,244	2,447
Within Groups	568,57	396	6,709			
Total	687,57	397				
«Частота вживання твердих харчових продуктів»						
Between Groups	243,802	1	37,451	0,41	2,065	2,447
Within Groups	858,574	396	6,709			
Total	1023,349	397				
«Використання допоміжних засобів під час чищення зубів»						
Between Groups	156,65	1	37,451	0,14	0,349	2,447
Within Groups	659,55	396	6,709			
Total	887,340	397				
«Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів»						
Between Groups	8,419	1	37,451	0,75	3,587	2,447
Within Groups	23,134	396	6,709			
Total	32,553	397				

Розраховані показники дисперсного аналізу свідчать про вплив таких факторів ризику на формування дистального прикусу серед населення Закарпатської області віком 15–18 років:

- «Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів» ($F=3,587$ при $F_{crit}=2,44417$) – високий ступінь впливу;
- «Тип вигодовування» ($F=3,652$ при $F_{crit}=2,44417$) – високий ступінь впливу;
- «Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)» ($F=2,559$ при $F_{crit}=2,447$) – середній ступінь впливу;
- «Захворювання матері під час вагітності» ($F=2,365$ при $F_{crit}=2,447$) – середній ступінь впливу;

- «Термін використання пустышки» ($F=2,741$ при $F_{crit}=2,44417$) – середній ступінь впливу.

Таким чином, отримані нами результати дослідження та математично-статистичного аналізу дають можливість стверджувати, що на формування дистального прикусу з великою та середньою силою впливають такі фактори ризику:

- «Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів» ($r=0,82$; $F=3,587$ при $F_{crit}=2,44417$) – високий ступінь впливу;
- «Тип вигодовування» ($r=0,81$; $F=3,652$ при $F_{crit}=2,44417$) – високий ступінь впливу;
- «Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викрив-

лення носової перегородки)» ($r=0,8$; $F=2,559$ при $F_{crit}=2,447$) – високий ступінь впливу;

- «Термін використання пустушки» ($r=0,85$; $F=2,741$ при $F_{crit}=2,4417$) – середній ступінь впливу;

Отримані нами результати при проведенні дослідження набули підтвердження за допомогою використаних клініко-лабораторних

методів діагностики, що дало можливість правильної верифікації діагнозу та визначення відповідних факторів ризику та ступеня їх впливу на формування дистального прикусу. Усунення визначених факторів, правильний вибір методів лікування зумовлює отримання прогнозованого позитивного результату, що підтверджено представленими клінічними випадками (рис. 5, 6).

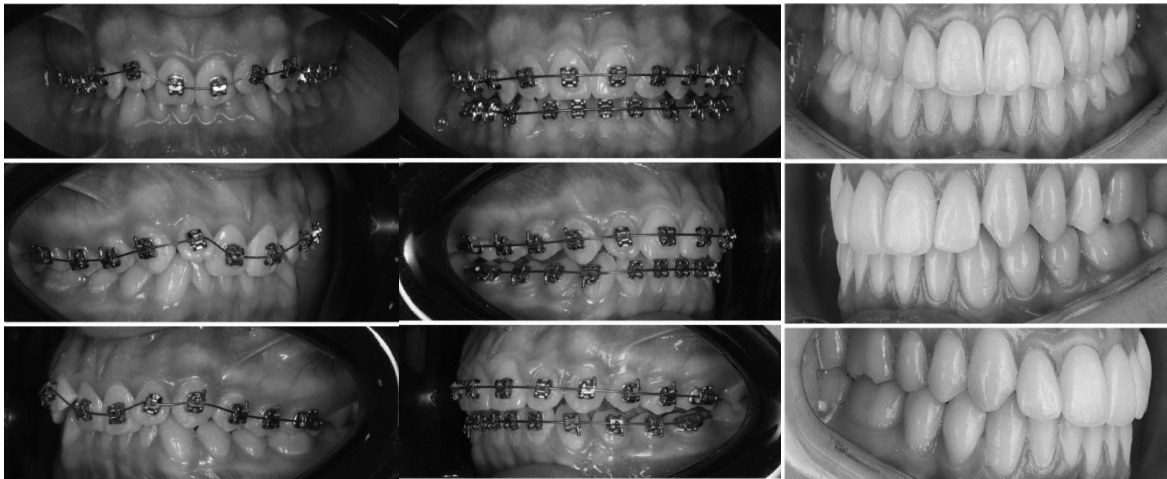


Рис. 5. Пацієнтка С. 17 років. Внутрішньоротові фотографії прикусу на етапі лікування з використанням брекет-системи та корекції зеніту ясенного краю та після проведеного лікування.

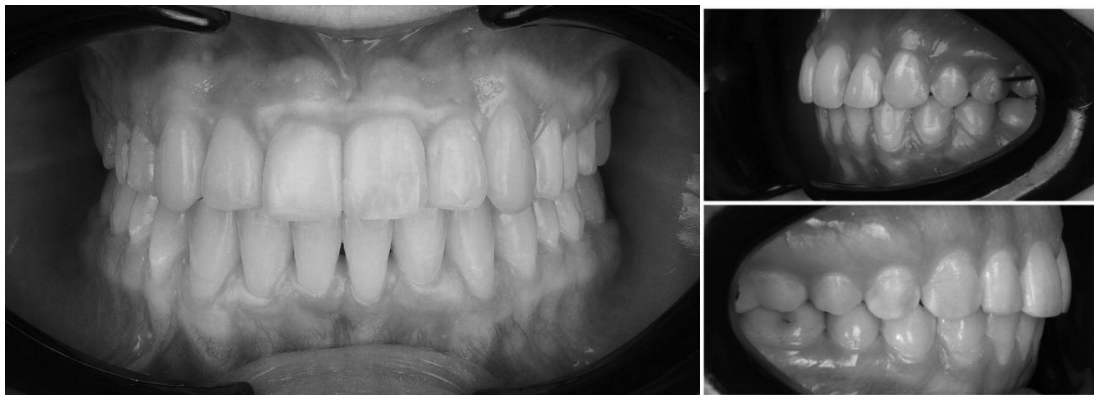


Рис. 6. Пацієнтка М. 15 років. Внутрішньоротові фотографії прикусу після проведеного лікування та усунення факторів ризику.

Вчасне звернення до лікарів-стоматологів та санація ротової порожнини, санація ЛОР-органів, зменшення негативної дії визначених факторів ризику, корекція характеру та режиму харчування, профілактика вірусних та інфекційних захворювань зменшують ризик формування дистального прикусу. Мінімально-інвазивне протезування наявних дефектів зубних рядів із використанням методів дентальної імплантації при відновленому правильному змиканні зубних рядів дає можливість досягти прогнозованого й ефективного результату комплексної протетичної реабілітації пацієнтів.

Висновки

1. За результатами наших досліджень встановлено, що найбільшою мірою на формування дистального прикусу серед вікової категорії від 15 до 18 років впливають такі фактори: «Передчасне видалення тимчасових і постійних зубів» ($r=0,82$; $F=3,587$ при $F_{crit}=2,4417$), «Тип вигодовування» ($r=0,81$; $F=3,652$ при $F_{crit}=2,4417$), «Захворювання ЛОР-органів (риніт, синусит, аденоїдні розростання, викривлення носової перегородки)» ($r=0,8$; $F=2,559$ при $F_{crit}=2,447$), «Термін використання пустушки» ($r=0,85$; $F=3,741$ при $F_{crit}=2,4417$).



2. Фактори «Використання допоміжних засобів під час чищення зубів» ($r=0,23$, $F=0,349$ при $F_{crit}=2,44417$), «Загальний стан здоров'я за самооцінкою» ($r=0,33$, $F=0,561$ при $F_{crit}=2,44417$) «Інфекційні та вірусні захворювання» ($r=0,34$, $F=1,547$ при $F_{crit}=2,44417$) незначною мірою впливають на формування дистального прикусу населення м. Ужгород віком від 15–18 років.

3. Із метою профілактики формування дистального прикусу, його раннього виявлення та ефективного лікування, рекомендуємо здійснювати комплексну гігієнічну та клініко-лабораторну діагностику із застосування розробленої авторської анкети та проведення регулярних цільових профілактичних стоматологічних оглядів.

4. Вплив на визначені нами фактори ризику та використання відповідних ортодонтчних методів лікування дистального прикусу забезпечують успішний результат лікування з формуванням правильних оклюзійних співвідношень зубних рядів, відновленням порушених функцій (жування, дикції, дихання) та естетики обличчя (усунення непропорційності, вирівнювання профілю обличчя).

5. При наявності дефектів зубних рядів відновлений правильний прикус дасть можливість проведення якісного та ефективного мінімально-інвазивного заміщення цих дефектів шляхом протетичного лікування з використанням методів дентальної імплантації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фера МО, Фера ОВ, Криванич В.М., Форос АІ, Кухарчук Л.В. Особливості впливу соціально-гігієнічних факторів на формування стоматологічної захворюваності органів ротової порожнини у жителів низинної зони Закарпаття. Проблеми клінічної педіатрії. 2019;2(44):6-12.
2. Фера ОВ, Костенко ЄЯ, Фера МО, Мельник ВС, Криванич ВМ, Мельник СВ. Особливості формування прикусу в осіб віком від 6 до 12 років залежно від характеру харчування. Лікарська справа. 2017;5 – 6(1143):125 – 9.
3. Фера ОВ, Костенко ЄЯ, Фера МО, Дячук КГ, Кухарчук ЛВ, Пензелик ІВ, та ін. Особливості зв'язків факторів довкілля із захворюваністю на пульпіт в осіб віком від 15 до 17 років серед населення м. Ужгород та Ужгородського району. Проблеми клінічної педіатрії. 2017;1-2:103-8.
4. Костенко ЄЯ, Мельник ВС. Поширеність і види зубощелепних аномалій у дітей м. Ужгорода. Український стоматологічний альманах. 2012;2:118-9.
5. Фера МО, Фера ОВ, Криванич В.М., Костенко СБ, Кенюк АТ, Старенький АР, та ін. Дослідження впливу факторів ризику (цукровий діабет, збалансованість режиму харчування, гігієна ротової порожнини) на виникнення генералізованого пародонтиту в осіб віком 45–55 років серед населення м. Ужгород та Ужгородського району. Проблеми клінічної педіатрії. 2020;4:25-33.
6. Fera MO, Fera OV, Kryvanych VM, Bilyschuk LM, Kostenko SB, Kryvanych AV, et al. Analysis of Environmental and Person Oriented Factors Influence on Dental Caries Intensity among Children Population of Transcarpathia. Journal of International Dental and Medical Research. 2020;14:1326-1333.
7. Фера ОВ, Костенко ЄЯ, Криванич ВМ, Кухарчук ЛВ, Когут ЕГ, Пензелик ІВ, та ін. Взаємозв'язок особливостей та режиму харчування, способу життя, чинників довкілля із захворюваністю на пульпіт у підлітків 15-17 років в Ужгороді та Ужгородському районі. Проблеми харчування. 2016;2:58-68.
8. Флис ПС, Касьяненко ДМ. Необходимость устранения этиологических факторов при лечении дистального прикуса путем взаимодействия с врачами смежных специальностей. Современная стоматология. 2014;1(58):30-3.
9. Калініченко ЮА, Сіротченко ТА. Взаємозв'язок та взаємовплив стоматологічного та соматичного здоров'я дітей та підлітків як сучасна медико-соціальна проблема. Здоров'є ребенка. 2010;3:24.
10. Дорошенко СІ, Стороженко ОВ, Кульгінський ЄА. Особливості дентальної імплантації в підлітковому віці. Український стоматологічний альманах. 2010;5:66-8.
11. Макеев ВФ, Крупник АА. Дентальна імплантація у дітей і підлітків. Можливості і проблеми (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2015;4:29-34.
12. Жармагамбетова АГ, Тулеутаева СТ, Мухтарова КС, Жармагамбетов АГ, Жанабилов АА. Лечение дистального прикуса у детей. Стоматология. 2016;95(3):49-51.



REFERENCES

1. Fera MO, Fera OV, Kryvanych VM, Foros AI, Kucharchuk LV. Osoblyvosti vplyvu sotsialno-hihienichnykh faktoriv na formuvannya stomatolohichnoi zakhvoriuvanosti orhaniv rotovoi porozhnyny u zhyteliv nyzynnoi zony Zakarpattia [Features of the effect of social-hygienic factors on the formation of the dental disease in the oral cavity in the residents of the lower zone of transcarpathia]. *Problemy klinichnoi pediatrii - Problems of clinical pediatrics*. 2019;2(44):6-12 [in Ukrainian].
2. Fera OV, Kostenko YeYa, Fera MO, Melnik VS, Kryvanych VM, Melnik SV. Osoblyvosti formuvannya prykusu v osib vikom vid 6 do 12 rokiv zalezno vid kharakteru kharchuvannia [Study of features formation of bite among 6-12 years children depending on nutrition factors]. *Likarska sprava - Medical business*. 2017; 5-6 (1143):125-129 [in Ukrainian].
3. Fera OV, Kostenko YeYa, Fera MO, Kucharchuk LV, Penzelyk IV. Osoblyvosti zviazkiv faktoriv dovkillia iz zakhvoriuvanistiu na pulpit v osib vikom vid 15 do 17 rokiv sered naselennia Uzhhorod ta Uzhhorodskoho raionu [Features of relations between environmental factors and pulpitis rate in persons aged 15 to 17 years among the population of Uzhgorod Uzhgorod district]. *Problemy klinichnoi pediatrii - Problems of clinical pediatrics*. 2017;1-2:103-108 [in Ukrainian].
4. Kostenko YeYa, Melnik VS. Poshyrenist i vydy zuboshchelepnykh anomalii u ditei Uzhhoroda [Extent and type of tooth-and-tooth anomalies in children from Uzhgorod]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh - Ukrainian dental almanac*. 2012;2:118-119 [in Ukrainian].
5. Fera MO, Fera OV, Kryvanych VM, Kostenko SB, Keniuk AT, Starenkyi AR, Baloha OE, Penzelyk IV, Kryvanych AV. Doslidzhennia vplyvu faktoriv ryzyku (tsukrovyyi diabet, zbalansovanist rezhymu kharchuvannia, hihiena rotovoi porozhnyny) na vynyknennia heneralizovanoho parodontytu v osib vikom 45–55 rokiv sered naselennia Uzhhorod ta Uzhhorodskoho raionu [The research of the influence of the risk factors (diabetes mellitus, balanced diet mode, oral hygiene) on the occurrence of generalized periodontitis in people aged from 45 to 55 years among the population of Uzhgorod and Uzhgorod district]. *Problemy klinichnoi pediatrii - Problems of clinical pediatrics*. 2020;4:25-33 [in Ukrainian].
6. Fera MO, Fera OV, Kryvanych VM, Bilyschuk LM, Kostenko SB, Kryvanych AV, Yasemin Yavuz, Goncharuk-Khomyn MY. Analysis of Environmental and Person Oriented Factors Influence on Dental Caries Intensity among Children Population of Transcarpathia. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(14):1326-1333 [in English].
7. Fera OV, Kostenko YeYa, Kryvanych VM, Kucharchuk LV, Kohut EV, Penzelyk IV, Mikita VP, Shevchenko DS. Vzaiemozviazok osoblyvostei ta rezhymu kharchuvannia, sposobu zhyttia, chynnykiv dovkillia iz zakhvoriuvanistiu na pulpit u pidlitkiv 15-17 rokiv v Uzhhorodi ta Uzhhorodskom raioni [Features and interaction mode diet, lifestyle, environmental, factors with the incidence of pulpitis in adolescents aged 15-17 years in Uzhgorod and Uzhgorod district]. *Problemy kharchuvannia - Problems of nutrition*. 2016;2(45):58-68 [in Ukrainian].
8. Flys PS, Kasianenko DM. Neobkhodymost ustranennia etyolohycheskykh faktorov pry lecheny dystalnoho prykusa putem vzaymodeistvyia s vrachamy smezhnykh spetsyalnostei [The need to eliminate etiological factors in the treatment of distal occlusion through interaction with doctors of related specialties]. *Sovremennaia stomatolohyia - Modern dentistry*. 2014;1(58):30-3 [in Russian].
9. Kalinichenko YuA, Sirotchenko TA. Vzaiemozviazok ta vzaiemovplyv stomatolohichnoho ta somatychnoho zdorovia ditei ta pidlitkiv yak suchasna medyko-sotsialna problema [Interconnection and interconnection of dental and somatic health of children and children as a current medical and social problem]. *Zdorove rebenka - Child health*. 2010;3:24 [in Ukrainian].
10. Doroshenko SI, Storozhenko OV, Kulhynskyi YeA. Osoblyvosti dentalnoi implantatsii v pidlitkovomu vitsi [Peculiarities of dental implantation in the adult life]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh - Ukrainian dental almanac*. 2010;5:66-8 [in Ukrainian].
11. Makieiev VF, Krupnyk AA. Dentalna implantatsiia u ditei i pidlitkiv. Mozhlyvosti i problemy (ohliad literatury) [Dental implantation for children and adults. Possibilities and problems (look around the literature)]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny - Bulletin of problems biology and medicine*. 2015;4:29-34 [in Ukrainian].
12. Zharmahambetova AH, Tuleutaeva ST, Mukhtarova KS, Zharmahambetov AH, Zhanabylov AA. Lechenye dystalnoho prykusa u detei [Treatment of distal occlusion in children]. *Stomatolohyia - Dentistry*. 2016;95(3):49-51 [in Russian].



УДК 613.25:616.12-008.331.1+616.379-008.64:616-08
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.62-70

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ КОМОРБІДНИХ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ПОЄДНАНОЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ МАСИ ТІЛА

Рішко О. А.¹, Дербак М. А.¹, Ігнатко Я. Я.¹, Блецкан В. Т.², Феделеш С. Е.², Сич П. Р.²

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ²КНП «Ужгородська ЦМКЛ», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Незважаючи на значний прогрес у лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією у всьому світі, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основними причинами смертності та інвалідності.

Мета дослідження. Оцінити ефективність та безпечність дапагліфлозину у лікуванні коморбідних кардіологічних хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з ЦД2 та надмірною масою тіла чи ожирінням, у реальних амбулаторних умовах.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 19 коморбідних пацієнтів, які лікувались амбулаторно у кардіолога протягом 2019–2021 рр., з приводу артеріальної гіпертензії та мали різні комбінації кардіометаболічного синдрому, надмірну масу тіла або ожиріння та ЦД2. Усі хворі були проконсультовані ендокринологом та в складі комплексного лікування отримували дапагліфлозин один раз на добу по 10 мг, як новий протидіабетичний препарат протягом більше як 12 місяців.

Результати досліджень. Аналіз отриманих результатів показав кардіопротективний вплив дапагліфлозину, що полягав у зменшенні кількості осіб із задишкою з 19 до 3, зникненню набряків на гомілках у всіх пацієнтів та підвищенню фракції викиду. Відзначено нормалізацію АТ (в середньому з 176/103 мм рт. ст. до 135/84 мм рт. ст., $p < 0.05$) при поступовому зменшенні загальної кількості антигіпертензивних препаратів. Покращились показники функціональної здатності нирок, зокрема виросла розрахована швидкість клубочкової фільтрації, зменшився індекс маси тіла з $36 \pm 1,6$ до $31 \pm 1,2$ кг/м² та об'єм талії – з $144 \pm 3,2$ до $126 \pm 2,2$ см. Відзначено позитивний вплив дапагліфлозину на ліпідний обмін, оскільки рівні загального холестерину та ЛПНЩ достовірно знизилися. На момент завершення дослідження всі хворі продовжували приймати дапагліфлозин 10 мг, оскільки не було жодного випадку зниження функціональної здатності нирок чи розвитку гіпоглікемії.

Висновки. Призначення дапагліфлозину в стандартній дозі 10 мг/доба в комплексній терапії пацієнтів з цукровим діабетом 2 у поєднанні з артеріальною гіпертензією сприяє не лише нормалізації артеріального тиску, а й зменшенню маси тіла та об'єму талії. Відсутність небажаних ефектів терапії дає змогу широко і тривало застосовувати її в клінічній практиці. Запропонована терапія може бути альтернативою для лікування хворих з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією як протидіабетичний препарат першої лінії.

Ключові слова: дапагліфлозин, швидкість клубочкової фільтрації, цукровий діабет 2 типу, артеріальний тиск, маса тіла.

Current possibilities of effective treatment of co-morbid patients with arterial hypertension combined with type 2 diabetes mellitus on the background of overweight

Rishko O.A., Derbak M.A., Ihnatko Y.Ya., Bletskan V.T., Fedelech S.E., Sych P.R.

Abstract. *Introduction.* Despite significant progress in the treatment of patients with cardiovascular disease worldwide, cardiovascular disease (CVD) remains a major cause of death and disability.

The aim of the research. To assess the efficacy and safety of dapagliflozin in the treatment of comorbid cardiac patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in combination with arterial hypertension (AH) and overweight in out-patient.

Materials and methods of the research. Under observation were 19 patients who were treated on an outpatient basis during 2019-2021 for hypertension and had T2DM, overweight or obesity. As part of complex treatment, patients received dapagliflozin 10 mg once a day as a new antidiabetic drug for more than 12 months as part of complex treatment.



Results. Analysis of the obtained results showed the cardioprotective effect of dapagliflozin, which consisted in reducing the number of persons with shortness of breath from 19 to 3, the disappearance of edema on the lower legs in all patients, and the increase in the ejection fraction. BP normalization was noted (on average from 176/103 mm Hg to 135/84 mm Hg, $p < 0.05$) with a gradual reduction in the total number of antihypertensive drugs. Indicators of the functional ability of the kidneys improved, in particular, the calculated glomerular filtration rate increased, the body mass index decreased from 36 ± 1.6 to 31 ± 1.2 kg/m², and the waist circumference - from 144 ± 3.2 to 126 ± 2.2 cm. A positive effect of dapagliflozin on lipid metabolism was noted, as the levels of total cholesterol and LDL were significantly reduced. At the end of the study, all patients continued to take dapagliflozin 10 mg, as there was no case of a decrease in the functional capacity of the kidneys or the development of hypoglycemia.

Conclusions. The appointment of dapagliflozin in a standard dose of 10 mg/day in the complex therapy of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus 2 contributes not only to the normalization of blood pressure, but also to a decrease in body weight and waist circumference. The absence of unwanted effects of the therapy makes it possible to use it widely and for a long time in clinical practice. The proposed therapy can be an alternative for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with overweight or obesity and arterial hypertension as a first-line antidiabetic drug.

Key words: dapagliflozin, glomerular filtration rate, type 2 diabetes mellitus, blood pressure, body weight.

Вступ

Упродовж останніх років більшу увагу приділяють особливостям діагностики й лікування пацієнтів із поєднанням двох або більше захворювань. Співіснування хвороб нерідко у вітчизняних роботах описується як поєднані або ті, що супроводжують, чи асоційовані захворювання і стани [1]. У закордонній науковій літературі частіше застосовуються терміни коморбідні захворювання або стани (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбідність (comorbidity), мультиморбідність (multimorbidity). Незважаючи на значний прогрес у лікуванні пацієнтів із серцево-судинною патологією у всьому світі, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основними причинами смертності та інвалідності. Україна, де смертність від ССЗ становить 64,3% [2], з різних, передусім соціально-економічних, екологічних і ментальних причин відноситься до регіону з дуже високим серцево-судинним ризиком [3]. До основних факторів ризику серцево-судинної смертності (ССС) в Україні відносяться куріння, нераціональне харчування, низька фізична активність, зловживання алкоголем, ожиріння, забруднення повітря [4]. Доповнюють ці фактори «ковідні» обмеження, що ведуть до стресів, пов'язані з ними артеріальна гіпертензія (АГ), атерогенна дисліпідемія, порушена толерантність до глюкози, а інколи вже сформований цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та їх ускладнення: ішемічна хвороба серця та серцева недостатність, хронічна хвороба нирок (гіпертензивна, діабетична) і ниркова недостатність, з їх взаємними кардіоренальними й ренокардіальними впливами.

Саме тому в реальному житті на сьогодні серед кардіологічних пацієнтів домінують ко-

морбідні хворі з різними комбінаціями компонентів кардіометаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперурикемія, порушена толерантність до глюкози чи ЦД2) та їх наслідками (ішемічна та гіпертензивна кардіоміопатія з серцевою недостатністю (СН), діабетична та гіпертензивна нефропатія з нирковою недостатністю (НН)). Усі ці хворі змушені тривало приймати велику кількість медикаментів призначених вузькими спеціалістами, часто без урахування призначень лікарської взаємодії та можливих небажаних ефектів терапії. У зв'язку з цим у коморбідних хворих заслуговує на увагу такий терапевтичний підхід, який би передбачав використання препаратів, що здатні одночасно вплинути на різноманітні патофізіологічні механізми формування цих станів.

З цієї точки зору перспективною вбачається відносно нова група пероральних препаратів для лікування ЦД2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). ІНЗКТГ-2 забезпечує канальцеву реабсорбцію до 90% глюкози з ультрафільтрату, а їх інгібітори, через зменшення реабсорбції глюкози та, відповідно, глюкозурію, мають гіпоглікемічний ефект. Цей ефект тим виразніший, чим більшою є гіперглікемія і рівень глюкози в первинній сечі. Поряд з гіпоглікемічним ефектом ІНЗКТГ-2 мають натрій- та діуретичний, а отже, і гіпотензивний ефекти, а через глюкозурію сприяють і зменшенню маси тіла [4]. Ряд рандомізованих досліджень ефективності ІНЗКТГ-2 в лікуванні ЦД2 виявили позитивний вплив на серцево-судинну систему й нирки навіть у пацієнтів без встановленого атеросклеротичного ССЗ (АССЗ) та хронічної хвороби нирок



(ХХН) [5, 6]. Подальші дослідження іНЗКТГ-2 виявили їх ефективність у зниженні ризику серцево-судинних та ниркових ускладнень у хворих із та без ЦД2, із та без СН [7, 8]. Зважаючи на важливість проблеми, недостатню її вивченість, ми і присвятили наші дослідження цій актуальній темі.

Мета дослідження

Оцінити ефективність і безпечність дапагліфлозину в лікуванні коморбідних кардіологічних хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з ЦД2 та надмірною масою тіла чи ожирінням, у реальних амбулаторних умовах.

Матеріали та методи

Дослідження проводились за інформованою згодою пацієнтів, і їх методологія відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року та затверджена локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол №1 від 10.01.2020), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій. Під спостереженням знаходились 19 коморбідних пацієнтів, які лікувались амбулаторно у кардіолога протягом 2020–2021 рр. з приводу артеріальної гіпертензії та мали різні комбінації кардіометаболічного синдрому, надмірну масу тіла або ожиріння та ЦД2. Усі хворі були проконсультовані ендокринологом і в складі комплексного лікування отримували дапагліфлозин один раз на добу по 10 мг як новий протидіабетичний препарат.

Серед пацієнтів було 5 осіб із вперше виявленим ЦД2 (1 хворий із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 48 мл/хв., 4 хворих із наявною серцево-судинною та нирковою патологією), які дапагліфлозин отримували як перший і єдиний протидіабетичний препарат; 6 хворих отримували метформін 1000 мг + дапагліфлозин у зв'язку з недостатньою ефективністю метформіну; 3 хворим дапагліфлозин було призначено замість похідних сульфонілсечовини; 5 хворих отримали дапагліфлозин на заміну комбінації метформіну з похідними сульфонілсечовини у зв'язку з рШКФ менше 60 мл/хв (2 хворих) або наявністю серцевої і ниркової патології (3 хворих).

У дослідження були включені тільки пацієнти, які отримували дапагліфлозин 10 мг більше як 12 місяців. Серед них були 17 чоловіків та 2 жінки віком від 42 до 63 років.

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження та спеціальні методи обстеження, які включали: ЕКГ, ЕХО-кардіоскопію, ультразвукове обстеження екстракраніальних судин, рШКФ, загальний аналіз сечі, глюкоза крові натще, глікований гемоглобін, інсулін крові та індекс інсулінрезистентності, загальний холестерин (ХС), ліпопротеїди низької та високої щільності (ЛПНЩ і ЛПВЩ), тригліцериди, сечова кислота, рівень калію в крові. Усі дослідження проведені в атестованих лабораторіях. Також усім хворим розраховували індекс маси тіла (ІМТ) та визначали об'єм талії (ОТ).

З огляду на карантинні обмеження, точний контроль відбувався онлайн, лабораторні дослідження проводилися за місцем проживання амбулаторно з урахуванням потреби раз у 3–6 місяців, ЕКГ та ЕХО-кардіоскопія – один раз у 6–12 місяців.

Одночасно хворі продовжували прийом базисної терапії, де як антигіпертензивним, антиангінальним препаратом та при лікуванні СН перевагу надавали інгібітору ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) лізиноприлу й блокатору рецепторів ангіотензину-II (БРА-II) лосартану (особливо при гіперурикемії), блокаторам кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну та верапамілу (при відсутності СН), антагоністам альдостерону (АА) спіронолактону чи еплеренону, з діуретиків – торасеміду (при ризику гіперкаліємії – фуросеміду). Бета-адреноблокатори (БАБ) призначались лише у випадку прямих показів, перевага надавалась метаболічно нейтральному небівололу. При показах до антиатеротромботичної терапії призначались статини (аторвастатин, розувастатин) і антиагрегант (з урахуванням частоти наявності гіперурикемії перевага надавалась клопідогрелю). При гіперурикемії (сечова кислота понад 360 мкмоль/л у хворих з подагрою та понад 400 мкмоль/л – без подагри) призначався алопуринол (при рШКФ менше 60 мл/хв – флелуксостат). Дапагліфлозин 10 мг був призначений як перший і єдиний протидіабетичний препарат п'ятьом пацієнтам із вперше виявленим ЦД2 (1 хворий із рШКФ 48 мл/хв., 4 хворих із наявною серцево-судинною та нирковою патологією); шістьом – на додачу до метформіну через його недостатню ефективність; трьом – замість похідних сульфонілсечовини, які метформін не приймали, але мали серцеву й ниркову патологію; п'ятьом – на заміну метформіну та похідних сульфонілсечовини у зв'язку з рШКФ



менше 60 мл/хв (2 хворих) або наявністю серцевої і ниркової патології (3 хворих).

Критеріями ефективності терапії були нормалізація артеріального тиску ((АТ) 120/70–130/80 мм рт. ст.) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) (60–80 уд/хв.), вуглеводного (глікований гемоглобін 6–7%), ліпідного (ЛПНЩ < 2,4 ммоль/л), електролітного (калій крові 3,5–5,0 ммоль/л) та пуринового (сечова кислота крові 200–360 мкмоль/л) обмінів. Кінцевою метою терапії було зменшення чи відсутність симптомів серцевої недостатності (СН): задишки та набряків на фоні підвищення фракції викиду лівого шлуночка, ознак ураження нирок (протеїнурії чи альбумінурії) та ниркової недостатності (зменшення альбумін/креатинінового індекса сечі та підвищення рШКФ). Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень

Під впливом лікування у всіх хворих спостерігалось поступове покращення стану

серцево-судинної системи, яке полягало у зменшенні задишки, набряків гомілок, а через 12 міс лікування задишка залишалась тільки у 3 хворих, а набряків гомілок не було у жодного хворого. Спостерігалась нормалізація АТ (в середньому з 176/103 мм рт. ст. до 135/84 мм рт. ст., $p < 0,05$) при поступовому зменшенні загальної кількості антигіпертензивних препаратів; СН на фоні збільшення фракції викиду (ФВ) у середньому з $56 \pm 2,4$ до $57 \pm 1,3\%$ (тільки у 3-х хворих залишилися симптоми СН із помірно зниженою ФВ). Покращилися показники функціональної здатності нирок, зокрема виросла рШКФ у середньому з $72 \pm 2,6$ до $81 \pm 3,8$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$, зменшився ступінь протеїнурії/альбумінурії. Пацієнти відзначали, що їм легше, ніж раніше, вдається зменшити вагу, про що свідчить динаміка ступеня ожиріння (ІМТ зменшився з $36 \pm 1,6$ до $31 \pm 1,2$ кг/м², ОТ – з $144 \pm 3,2$ до $126 \pm 2,2$ см, відповідно; $p < 0,05$). Відзначено позитивний вплив дапагліфлозину на ліпідний обмін, оскільки рівні загального холестерину та ЛПНЩ достовірно знизилися (з 6,4 ммоль/л до 5,2 ммоль/л, та з 4,2 ммоль/л до 2,6 ммоль/л, відповідно; $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників на фоні прийому дапагліфлозину

Показники	До лікування (n=19)	Через 6 місяців лікування (n=19)	Через 12 місяців лікування (n=19)
ІМТ (кг/ м²) (M±m)	36±1,6	33±1,6	31±1,2*
ОТ (см) (M±m)	144±3,2	134±3,6	126±2,2*
НМТ (к-ть хворих)	5	7	7
Ожиріння I ст.	8	7	8
Ожиріння II ст.	6	5	4
Ожиріння III ст.	0	0	0
ЧСС (уд/хв.) (M±m)	86±1,8	74±1,3	72±1,3
АТ сист (мм рт ст.) (M±m)	176±3,4	136±1,9	135±1,8*
АТ діаст (мм рт ст.) (M±m)	103±2,3	85±1,4	84±1,2
Нормальний (к-ть хв.)	0	4	4
Високий норм. (к-ть хв.)	0	11*	12*
АГ 1 ступеня (к-ть хв.)	6	4	3
АГ 2 ступеня (к-ть хв.)	10	0	0
АГ 3 ступеня (к-ть хв.)	3	0	0
ФВ (%): (M±m)	56±2,4	56±1,8	57±1,3
Збережена (к-ть хв.)	12	13	14
Помірно знижена	6	6	5
Знижена (к-ть хв.)	1	0	0



Продовження табл. 1

Симптоми СН:			
Задишка (к-ть хв.)	18	8*	3*
Набряки гомілок (к-ть хв.)	12	2*	0
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	8,6±0,4	7,8±0,3	6,8±0,4*
Глікований гемоглобін (%)	7,4±0,2	6,6±0,3	6,4±0,3*
Інсулін (мкМО/мл)	28±1,2	34±2,2	24±1,8
Індекс інсулінрезистентності	12,5±0,8	14,4±	7,8±0,6*
Загальний холестерин крові	6,4±0,5	5,4±0,4	5,2±0,4
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)	4,2±0,2	3,0±0,3*	2,6±0,2*
Сечова кислота (мкмоль/л)	398±12	286±8*	234±11*
Калій крові (ммоль/л)	4,2±0,08	4,5±0,1	4,4±0,1
Креатинін крові (мкмоль/л)	112±4,8	98±3,6	96±4,2
рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	72±2,6	80±4,4	81±3,8
Альбумінурія (к-ть хв.)	11	9	7
Протеїнурія (к-ть хв.)	6	4	3
Альбумін/креатиніновий індекс (мг/ммоль) (к-ть хв.)			
< 3,4 – normal	6	9	12
3,4 - 33,9 – abnormal	9	7	6
>33,9 – high abnormal	4	3	1

Примітка: Достовірність різниці:* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Нами встановлено, що призначення дапагліфазину веде до зменшення потреби у прийомі діуретиків. Так, кількість хворих, які приймали діуретики, зменшилася з 8-и до 4-х осіб. Чотирьом пацієнтам без атеро-

склеротичного ССЗ, тимчасово, під контролем ліпідограми, відмінено статини. У жодного з контрольованих пацієнтів не було зареєстровано випадків гіпоглікемії чи інфекції сечостатевої системи.

Таблиця 2

Динаміка фармакотерапії хворих до та на фоні лікування дапагліфлозином 10 мг/доба (n=19)

Медикаментозна терапія	До лікування (абс., к-ть хв.)	Початок лікування (абс., к-ть хв.)	Через 6 місяців лікування (абс., к-ть хв.)	Через 12 місяців лікування (абс., к-ть хв.)
ІАПФ	10	7	7	7
БРА-II	7	9	9	10
ІРАН	0	1	1	0
ДГП-ББК	9	7	6	4
НДГП-ББК	3	4	3	3
БАБ	9	6	5	4
АА	3	5	5	4
Діуретики:	15	8	6	4
-гідрохлоротіазид	7	0	0	0
-індапамід	3	0	2	2
-фуросемід	5	4	2	1
-торасемід	0	4	2	1
Гіпоурикемічні	5	7	5	3
Статини	5	12	12	8
Антиагреганти	4	10	10	10
Антикоагулянти	0	2	2	2
Гіпоглікемічні:				
-метформін	11	6	5	5
-похідні				
сульфонілсечовини	6	0	0	1
-дапагліфозин	0	19	19	19



У досліджених нами пацієнтів кардіопротективний вплив дапагліфлозину проявлявся у зменшенні кількості осіб із задишкою з 19 до 3, зникненню набряків на гомілкях у всіх пацієнтів та підвищенню фракції викиду. Механізми сприятливих кардіопротекторних впливів інЗКТГ-2 до кінця не встановлені, але вважається, що в їх основі лежать зниження перед- та післянавантаження на серце через натрій- та діурез, позитивний вплив на енергетичний метаболізм у міокарді, попередження його фіброзу та ремоделювання [9]. Покращення показників функціональної здатності нирок, зокрема збільшення рШКФ та зменшення ступеня протеїнурії/альбумінурії, може бути одним із чинників зменшення у подальшому потреби в антигіпертензивних, гіпоурикемічних та сечогінних препаратах. Зареєстроване нами зменшення маси тіла у всіх хворих, очевидно, спричинено глюкозурією, завдяки зменшенню реабсорбції глюкози, що є характерною особливістю інгібіторів НЗКТГ-2 та збігається із даними інших дослідників [4].

Цікавим виявився факт, що серед пацієнтів не було хворих з декомпенсованим ЦД2, і не спостерігалось різкого покращення показників вуглеводного обміну. Тим не менше, через рік після призначення дапагліфлозину тільки п'ятеро хворих приймали ще і метформін, а один, з протипоказами до нього (рШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м²) – похідний сульфонілсечовини (глюренорм). При цьому покращення показників здоров'я відбувалося на фоні поступового зменшення кількості та/чи дози антигіпертензивних, гіпоурикемічних та сечогінних препаратів. Тобто можемо говорити про плейотропні ефекти дапагліфлозину, не пов'язані напряму з його впливом на вуглеводний обмін. Заслуговує додаткового вивчення тимчасове підвищення інсулінрезистентності та компенсаторна гіперінсулінемія у тих пацієнтів, яким дапагліфлозин був призначений на заміну метформіну.

На момент завершення дослідження всі хворі продовжували приймати дапагліфлозин 10 мг, оскільки не було жодного випадку зниження функціональної здатності нирок чи розвитку гіпоглікемії.

Отримані нами дані підтверджують позитивний вплив дапагліфлозину як на компоненти кардіометаболічного синдрому (ожиріння, АГ, ЦД2), так і профілактику

серцево-судинних ускладнень, зокрема серцевої та ниркової недостатності. Саме завдяки цим властивостям дапагліфлозин був включений у Європейські та Американські настанови не тільки з лікування ЦД2 [10, 11], а й профілактики серцево-судинної патології в цілому [3, 12].

Аналізуючи отримані дані, ми дійшли висновку, що дапагліфлозин є безпечним і може бути альтернативою для лікування хворих із цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією.

Для ілюстрації наводимо кілька клінічних випадків:

Клінічний випадок 1. Хворий В., 54 роки, спостерігається з 2018 року з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь. Гіпертензивне серце, ХСН I стадія зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 64%). Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, компенсований. Подагра: подагричний артрит у фазі ремісії. ХХН II стадія (рШКФ 62 мл/хв/1,73 м²): змішана (гіпертензивно-метаболічна) нефропатія. Аліментарно-конституційне ожиріння 1 ст. Атерогенна дисліпідемія. Сумлінно виконував призначене лікування: Вальсартан 160 мг х 2, Амлодипін 5 мг, Метформін 1000 мг х 2, Флебуксостат 80 мг, Розувастатин 20 мг. Почував себе задовільно, контрольні показники (АТ, глікований гемоглобін, сечова кислота, ЛПНЩ) знаходились в межах цільових рівнів. Погіршення настало у липні 2020 року, коли неконтрольованим став артеріальний тиск, що пов'язував із карантинними обмеженнями та стресами. При обстеженні виявлено: АТ часто в межах 145/90–165/105 мм рт. ст., ЧСС 80–90 уд/хв., протеїнурія 0,64 г/л, рШКФ 52 мл/хв/1,73 м², ІМТ – 32 кг/м², ОТ – 138 см. Внесено корективи у лікування: у зв'язку з погіршенням функції нирок Метформін замінено на Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/доба, антигіпертензивну терапію посилено заміною Амлодипіна 5 мг на ретардний Верапаміл 240 мг/доба та Доксазозином 4 мг. АТ нормалізувався, покращилось і самопочуття. Контрольні обстеження виявили таку динаміку окремих показників: АТ – 115/75 та 135/85 мм рт. ст.; глікований гемоглобін – 6,4 та 5,9 %; протеїнурія – 0,64 та 0,3 г/л; рШКФ – 50 та 56 мл/хв/1,73 м²; ІМТ – 28 та 26 кг/м²; ОТ – 126 та 118 см; сечова кислота – 185 та 210 мкмоль/л, відповідно. У зв'язку з дина-



мікою показників тиску та сечової кислоти вже після першого контролю було відмінено Доксазозин та знижено дозу Флебуксостату до 40 мг/день. Місячна вартість лікування з дапагліфлозином у комплексі несуттєво перевищувала початкову. Станом на травень 2022 року у задовільному стані продовжує лікування.

Клінічний випадок 2. Хворий Л., 42 роки, звернувся в липні 2020 року зі скаргами на задишку, серцебиття, кардіалгії, надмірну втомлюваність, порушення сну. У результаті клінічного та лабораторно-інструментального обстеження виставлено діагноз: Цукровий діабет 2 типу, вперше виявлений. Аліментарно-конституційне абдомінальне ожиріння II ст. Артеріальна гіпертензія I стадія, 1 ступінь. Метаболічна кардіоміопатія з суправентрикулярною екstrasистолією, ХСН I стадія із помірно зниженою фракцією викиду (ФВ 48%). Гіперурикемія. Разом із рекомендаціями щодо корекції способу життя, була призначена фармакотерапія: Метформін 850 мг х 2, Лозартан 50 мг х 2, Амлодипін 5 мг, Небіволол 5 мг х 2, Флебуксостат 120 мг. У зв'язку з появою диспепсичних симптомів (нудота, діарея), Метформін було замінено на Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/доба. Артеріальний тиск поступово нормалізувався, покращилось і самопочуття. Контрольні обстеження виявили таку динаміку окремих показників:

АТ – з 133/79–136/82 до 127/77–131/82 мм рт. ст.; ЧСС – з 70–80 до 55–65 уд/хв.; глікований гемоглобін – з 6,7 до 5,8%; рШКФ – з 84 до 92 мл/хв/1,73 м²; ІМТ – з 36 до 33 кг/м²; ОТ – з 142 до 126 см; сечова кислота – з 186 до 278 мкмоль/л відповідно. У зв'язку з динамікою показників тиску, ЧСС та сечової кислоти вже після першого контролю було відмінено Амлодипін та зменшено, а потім відмінено Небіволол, знижено дозу Флебуксостату до 80 мг/день. Станом на травень 2022 року у задовільному стані продовжує лікування.

Висновки

1. Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/добу сприяє зменшенню маси тіла та об'єму талії, тобто метаболічно активного ожиріння, нормалізації артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2 типу з супутніми надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією.

2. Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/добу сприяє покращенню як функціональної здатності серця незалежно від варіанту серцевої недостатності, так і нирок у коморбідних хворих на цукровий діабет 2 типу з супутніми надмірною масою тіла чи ожирінням, артеріальною гіпертензією, серцевою та нирковою недостатністю і може бути протидіабетичним препаратом першого вибору в таких пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фадєєнко ГД, Несен АО, Бабенко ОВ. Можливості прогнозування і профілактики розвитку коморбідності серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2 типу в популяції осіб підвищеного кардіоваскулярного ризику. Український терапевтичний журнал. 2016. № 2. С. 14-21. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2016_2_4.
2. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році. //Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, 04.01.2021. <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Avgerinos I, Liakos A, Tsapas A, Bekiari E. Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy, 2019 (12), 2549-2557. doi.org/10.2147/DMSO.S190356
5. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee J Am Coll Cardiol 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Epub 2020 Aug 5.



6. Wiviott S, Raz I, Bonaca M et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
7. McMurray J, DeMets D, Inzucchi S et al. DAPA-HF Committees and Investigators (2019). The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure*, 2021(11), 1402-1411. doi.org/10.1002/ejhf.1548
8. McMurray J, Wheeler D, Stefansson B et al. DAPA-CKD Trial Committees and investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Failure.* 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug 23
9. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
10. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2019. 00,1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2020;38(1):10–38. doi.org/10.2337/cd20-as01.
12. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 00,1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

REFERENCES

1. Fadienko HD, Nesen AO, Babenko OV. (2016). Mozlivositi prohnozuvannja i profilaktuku rozvitku komorbidnosti sercevo-sudunnuch zachvorjuvannj i cukrovoho diabetu 2 tupy v populiacii osib pidvuchenooho kardiovaskyliarnoho ruzuky. *Ukrainskuj terapevtuchnuj zurnal.* [in Ukrainian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2016_2_4.
2. Sercevo-sudunni zachvorjuvannj – holovna pruchuna smerti ukrainciv. Vusnovku z doslidzennja hlobalynoho tyaharja chvorob u 2019 roci. *Centr hromadsjkoho zdorovja Ministerstva ochoronu zdorovja Ukrainu* (2021). [in Ukrainian]. <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannja-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennja>.
3. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Avgerinos I, Liakos A, Tsapas A, Bekiari E. Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 2019 (12), 2549-2557. doi.org/10.2147/DMSO.S190356
5. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee *J Am Coll Cardiol* 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Epub 2020 Aug 5.
6. Wiviott S, Raz I, Bonaca M et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
7. McMurray J, DeMets D, Inzucchi S et al. DAPA-HF Committees and Investigators (2019). The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure*, 2021(11), 1402-1411. doi.org/10.1002/ejhf.1548
8. McMurray J, Wheeler D, Stefansson B et al. DAPA-CKD Trial Committees and investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Failure.* 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug 23
9. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.



10. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019. 00,1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2020;38(1):10–38. doi.org/10.2337/cd20-as01.
12. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 00,1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

Отримано 29.08.2022 р.

УДК 6616.716.1/4-002.3

DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.71-74

ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕС-ТЕРАПІЇ НА МІКРОБІОТУ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ РАНОВОМУ ПРОЦЕСІ

Домище М. Ю., Маляр А. В., Маляр В. А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Оpubліковано ряд досліджень щодо впливу різних методів на мікробіоту порожнини рота при рановому процесі, однак майже відсутні дані щодо транскраніальної електростимуляції (ТЕС) на мікробіоту при рановому процесі.

Мета дослідження: з'ясувати вплив транскраніальної електростимуляції на мікробіоту порожнини рота при рановому процесі після екстракції зуба мудрості.

Матеріали та методи. У статті ми синтезуємо дані клінічного спостереження та вивчення зміни спектру резидентної та транзиторної мікрофлори при одноразовому і дворазовому застосуванні ТЕС-терапії.

Результати досліджень. Згідно з проведеними дослідженнями продемонстровано, що транскраніальна електростимуляція (ТЕС) впливає як на зміну кількісного і якісного складу мікрофлори, так і на видовий склад. У мазку виділень із лунки екстрагованого зуба виявлена найбільш суттєва різниця у спектрі видового складу мікробіоти після двократного застосування ТЕС-терапії.

Висновки. 1. У пацієнтів у 96,0 % при зверненні були відчуття болю в ділянці зуба мудрості, біль під час жування, а в деяких випадках спостерігалася припухлість ясен.

2. Транскраніальна електростимуляція (ТЕС) впливає як на мікробну контамінацію, так і на видовий і кількісний склад мікробіоти.

Ключові слова: мікробіота, рановий процес, ТЕС-терапія.

Evaluation of the effect of TES therapy on the microbiota of the oral cavity during the wound process

Domyshe M.Y., Malyar A.V., Malyar V.A.

Abstract. Introduction. A number of studies have been published on the effect of different methods on the microbiota of the oral cavity in the wound process, but there are almost no data on transcranial electrical stimulation (TES) on the microbiota in the wound process.

Objective: To determine the effect of transcranial electrical stimulation on the oral microbiota in the wound process after wisdom tooth extraction.

Materials and methods. In this article we synthesize data from clinical observation and study of changes in the spectrum of resident and transient microflora with single and double use of TES therapy.

Research results. According to studies, it has been shown that transcranial electrical stimulation (TES) affects both changes in the quantitative and qualitative composition of the microflora and species composition. The most significant difference in the spectrum of the species composition of the microbiota after two applications of TES therapy was noted in the smear of extractions from the cavity of the extracted tooth.

Conclusions. 1. In 96.0% of patients, there was a feeling of pain in the wisdom tooth, pain during chewing, and in some cases there was swelling of the gums.

2. Transcranial electrical stimulation (TES) affects both microbial contamination and the species and quantitative composition of the microbiota.

Key words: microbiota, wound process, TES therapy.

Вступ

Одним з актуальних наукових і практичних завдань сучасної медицини і стоматології, зокрема, залишається проблема ранового процесу [1, 2, 3].

Аналізуючи дані фахової літератури, доводимо висновку, що за умов відповідної клінічної допомоги, ризик виникнення потенційних ускладнень навіть при чистих свіжих

ранах на тлі екстракції зуба залишається високим [1, 4, 5].

Найчастіше може виникати альвеоліт, який у 99,0 % тісно пов'язаний із нагромадженням патогенної мікрофлори у пародонтових кишнях [5].

На сьогодні існує низка терапевтичних методів, що впливають на мікробіоту та покращують репаративні процеси [3, 6, 7].



Одним із таких методів є транскраніальна електростимуляція (ТЕС), яка є безпечною, достатньо простою, що впливає як на нормалізацію гемостазу, так і на репаративні процеси [6].

Однак у доступній літературі недостатньо висвітлений терапевтичний ефект транскраніальної електростимуляції (ТЕС) на мікробіоту порожнини рота на тлі ранового процесу після екстракції зуба мудрості.

Тому використання методу ТЕС-терапії у медицині і, зокрема, в стоматологічній практиці вимагає подальшого вивчення.

Мета дослідження

З'ясувати вплив транскраніальної електростимуляції (ТЕС) на мікробіоту порожнини рота при рановому процесі після екстракції зуба мудрості.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебувало 50 пацієнтів з аномальним ростом восьмих зубів у віці від 17 до 45 років. Середній вік становив $28,6 \pm 1,7$ року. Чоловіки склали 54 %, жінки – 46 %. Основними скаргами у 96,0 % пацієнтів на момент звернення були: відчуття

болю в ділянці зуба, біль під час ковтання, інколи простежувалася припухлість ясен.

У ході досліджень, після отримання письмової згоди відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2008 р. вивчено при рановому процесі після екстракції зубів мудрості у змішаній слині до і після транскраніальної електростимуляції (ТЕС) видовий і кількісний склад резидентної і транзиторної мікрофлори.

Математично-статистичний аналіз отриманих даних опрацьовано за допомогою програми «STATISTICA 6,0» «Microsoft Exce» (2010).

Результати досліджень

Вивчено у 27 пацієнтів кількісний і якісний видовий склад мікробіоти у змішаній слині при рановому процесі після екстракції зубів мудрості.

Встановлено, що навіть при одноразовому застосуванні транскраніальної електростимуляції з метою знеболення спостерігається зміна кількісного і якісного видового складу мікрофлори (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна кількісного і видового складу мікробіоти у змішаній слині після однократної дії ТЕС-терапії (КУО/мл)

Назва мікроорганізму	Кількість м.о. до застосування ТЕС-терапії	Кількість м.о. після застосування ТЕС-терапії
Acinetobacter spp.	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^4$
Actinomyces spp.	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^2$
Candida spp.	$1 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^4$
Enterococcus spp.	$1 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^4$
E.colli	$1 \cdot 10^6$	-
Lactobacillus spp.	$4 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^4$
Neisseria spp.	$1 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^6$
Staphylococcus spp.	$2 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^4$
Streptococcus spp.	$1,2 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^4$
Veillonella spp.	$1 \cdot 10^4$	$1 \cdot 10^4$

Як видно з даних таблиці 1, кількість *Actinomyces* spp. зменшилась до $1 \cdot 10^4$ КУО/мл, а кількість *E.colli* взагалі знизилась до ліміту визначення. Спостерігалось і зменшення кількості *Streptococcus* spp. з $2 \cdot 10^8$ до $1 \cdot 10^4$ КУО/мл та *Acinetobacter* spp. з $1 \cdot 10^5$ до $1 \cdot 10^3$ КУО/мл.

При дослідженні видового спектру мікробіоти у мазку виділень з лунки екстрагованого зуба мудрості, нами не виявлено суттєвої різниці у спектрі виду мікробіоти резидентної і транзиторної мікрофлори при одноразовому застосуванні ТЕС-терапії (рис. 1.)

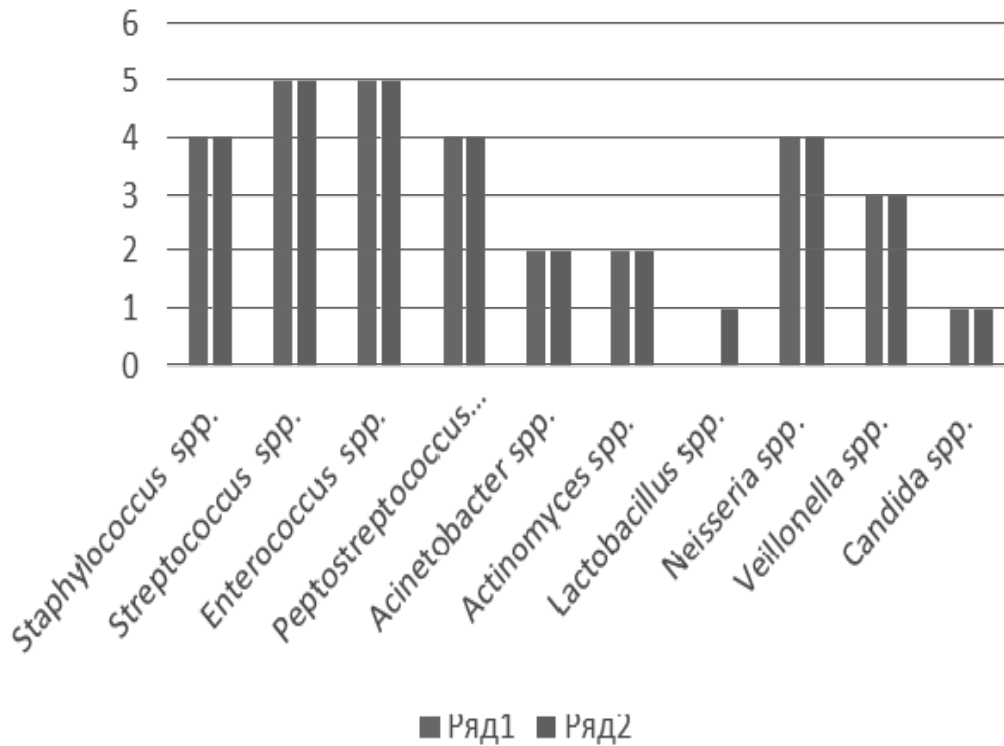


Рис. 1. Спектр ідентифікованої мікрофлори у мазку із виділень лунки видаленого зуба мудрості при одноразовому застосуванні ТЕС-терапії:
ряд 1 – до застосування ТЕС-терапії;
ряд 2 – після застосування ТЕС-терапії.

А у мікробіоті порожнини рота, а саме – в мазку виділень із лунки зуба мудрості після його видалення, у пацієнтів на тлі дворазового застосування ТЕС-терапії спостерігало-

ся зменшення патогенної мікрофлори. Кількість *Corynebacterium spp.* наближалася до стандартних величин (рис. 2).

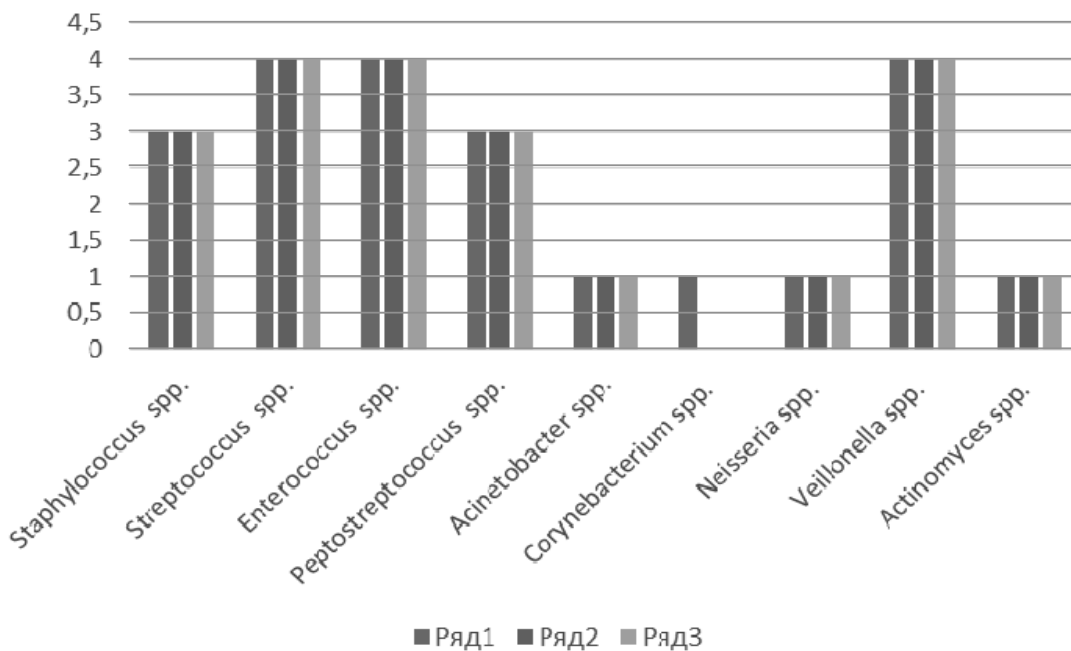


Рис. 1. Спектр ідентифікованої мікрофлори у мазку із лунки чистої рани екстрагованого зуба мудрості на тлі одно- і двократного застосування ТЕС-терапії:
ряд 1 – до застосування ТЕС-терапії;
ряд 2 – після одноразового застосування ТЕС-терапії;
ряд 3 – після двократного застосування ТЕС-терапії.

**Висновки**

1. У пацієнтів в 96,0 % при зверненні було відчуття болю в ділянці зуба мудрості, біль під час жування, а в деяких випадках спостерігалася припухлість ясен.

2. Транскраніальна електростимуляція (ТЕС) впливає як на мікробну контамінацію порожнини рота, так і на видовий і кількісний склад мікробіоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Дядик ОО. Патоморфологічні особливості перебігу ранового процесу. *Хірургія України*. 2018;2(66):252-254.
2. Валігоцький ММ, Бугаков ІЄ. Сучасні методи в лікуванні хворих з гнійними рановими процесами *Український журнал хірургії*. 2009;1:22-23.
3. Мусаєв АІ, Кенжекулов КК. Опыт лечения гнойных ран с использованием озонированных растворов и раствора декаметоксина. *Казан.мед.журн.* 2016;4(97):651-656.
4. Петренко ОМ, Безродний БГ, Тихомиров АО. Моніторинг перебігу ранового процесу у гнійних ранах. *Хірургія України*. 2014;2:65-69.
5. Тимофеев АА. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Київ; 2012. 1046 с.
6. Тиликин ВС, Каде АХ, Лебедев ВП, Губарева ЕА, Занин СА, Турова АЮ, та ін. Влияние ТЕС-терапии на динамику интерлейкоцитов 4.6.10 у больных с острым пиелонефритом. *Фундаментальные исследования*. 2012;1-4:129-132.
7. Laren B. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatrics* 2014; 134(2):457-78. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.11.004

REFERENCES

1. Bilyaeva OO, Kryzhevsky VV, Dyadyk OO. Pathomorphological features of the wound process. *Surgery of Ukraine*. 2018;2 (66):252-254.
2. Valigotsky MM, Bugakov IE. Modern methods in the treatment of patients with purulent wound processes. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2009;1: 22-23.
3. Musaev AI, Kenzhekulov KK. Experience of treatment of purulent wounds with the use of ozonated solutions and decamethoxine solution. *Kazan medical journal*. 2016;4(97):651-656.
4. Petrenko OM, Bezrodny BG, Tikhomirov AO. Monitoring of the wound process in purulent wounds. *Surgery of Ukraine*. 2014;2:65-69.
5. Timofeev AA. Guide to maxillofacial surgery and surgical dentistry. Kyiv; 2012. 1046 с.
6. Tilikin VS, Kade AH, Lebedev VP, Hubareva EA, Zanin SA, Turovaia AJ, et al. Influence of TES therapy on the dynamics of interleukocytes 4.6.10 in patients with acute pyelonephritis. *Fundamental research*. 2012;1-4:129-132.
7. Laren B. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatrics* 2014; 134(2):457-78. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.11.004

Отримано 30.08.2022 р.



УДК 616.98:578.834.1]-036.1-055.1-055.2
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.75-80

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ВАКЦИНАЦІЇ ВІД SARS-COV 2-19

Турияниця С. М., Корчинська О. О., Петров В. О., Балоба О. А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Історія засвідчує: вакцинація рятувала світ і призупиняла активний ріст епідемій та пандемій. Людство вже знає нищівні результати епідемій чуми, віспи, гриппу H1N1 (грип – «іспанка») та інших, особливо небезпечних інфекцій, а також усвідомлює те, що єдиним шляхом до порятунку була вакцинація. З огляду на швидке поширення та високу смертність від COVID-19, для боротьби з цією пандемією терміново потрібна ефективна вакцина. У цьому огляді ми підсумовуємо відповідну біологію CoV, стратегії імунізації SARS та MERS, а також останні зусилля щодо розробки вакцини проти COVID-19.

Мета дослідження. Порівняти досвід проведення вакцинації від гострого респіраторного вірусного захворювання SARS-COV2-19 в різних країнах світу.

Матеріали та методи. Для опрацювання матеріалів використовувалися статистичні дані Всесвітньої організації охорони здоров'я, а також матеріали публікацій з даної теми.

Результати досліджень. На сьогоднішній день відомо 7 видів вакцин, що ефективно долають розповсюдження інфекцій вірусного та бактеріального генезу. Сьогодні відомо 195 вакцин-кандидатів від COVID-19, з них лише 36 успішно завершили всі етапи перевірки дієвості вакцини. ВООЗ прийняла про активне використання 10 з них: Novavax, Covavvax, Moderna Spikevax, Phizer/BioN Tech: Comitarty, Jansen (Jonson&Jonson), Oxford/AstraZeneca Vaxzervia, Serum Institute of India: Covishield, Bharat Biotech, Sinopharm (Beijing), Sinovac: Coronavac. З початку пандемії зареєстровано 501,188,600 випадків захворювання на коронавірус. Із них летальних випадків 6,209,741 (1,2%), 451,374,559 (98,8%) одужали. Активне впровадження вакцинації серед населення почалося 4 грудня 2020 року. На сьогодні, за даними сайтів ВООЗ та Our world in Data, повний етап імунізації пройшло 4,601,508, 890 осіб (65,4%), вакцинацію однією дозою пройшло 5, 104.811,774 особи, а ревакциновано 1, 737. 060, 122 особи. Країнами-лідерами з темпів вакцинації на сьогодні є США (більше 95%), Мальта (94%), Потругалія (92%) та інші.

Висновки. З огляду даних світової статистики та наявних публікацій з даної теми, можна зробити висновок, що вакцинація є найнадійнішим методом профілактики інфекційних захворювань серед населення. Коронавірусна інфекція не є виключенням. Окрім профілактики захворюваності в цілому, вакцинація впливає на рівень виникнення важких ускладнень, тяжкого перебігу, необхідності лікування в інтенсивній терапії, та – що найважливіше – смертності від інфекційного захворювання.

Ключові слова: SARS-CoV2-19, вакцина, вакцинація.

Actual problems of vaccination against sars-cov 2-19

Turiayntsia S. M., Korchynska O.O., Petrov V.O., Baloha O.A.

Abstract. *Introduction.* History has shown that vaccination saved the world and halted the active growth of epidemics and pandemics. Mankind is already aware of the devastating effects of epidemics of plague, smallpox, H1N1 (Spanish flu) and other, especially dangerous infections, and is aware that the only way to escape was vaccination. Given the rapid spread and high mortality from COVID-19, an effective vaccine is urgently needed to combat this pandemic. In this review, we summarize relevant CoV biology, SARS and MERS immunization strategies, and recent efforts to develop a vaccine against COVID-19.

Aim. Compare the experience of vaccination against acute respiratory viral disease SARS-COV2-19 in different countries.

Materials and methods. Statistics from the World Conservation Organization and materials from publications on this topic were used to process the materials.

Research results and their discussion. To date, there are 7 types of vaccines that effectively overcome the spread of infections of viral and bacterial origin. Today, 195 COVID-19 vaccine candidates are known, of which only 36 have successfully completed all stages of vaccine testing. WHO has accepted the active use of 10 of them: Novavax, Covavvax, Moderna Spikevax, Phizer / BioN Tech: Comitarty, Jansen (Jonson & Jonson), Oxford / AstraZeneca Vaxzervia, Serum Institute of India: Covishield, Bharat Biotech, Sinopharm (Beijing), Sinovac: Coronavac. Since the beginning of the pandemic, 501,188,600 cases of coronavirus have been reported. Of these deaths, 6,209,741



(1.2%) and 451,374,559 (98.8%) recovered. Active implementation of vaccination among the population began on December 4, 2020. To date, according to the WHO and Our world in Data, 4,601,508,890 people (65.4%) have passed the full stage of immunization, 5,104,811,774 people have been vaccinated with one dose, and 1,737,070,022,112 people have been revaccinated. Today, the leading countries in terms of vaccination rates are the United States (more than 95%), Malta (94%), Portugal (92%) and others.

Conclusions. Based on world statistics and available publications on this topic, we can conclude that vaccination is the most reliable method of prevention of infectious diseases among the population. Coronavirus infection is no exception. In addition to the prevention of morbidity in general, vaccination affects the level of serious complications, severe course, the need for intensive care, and - most importantly - mortality from infectious diseases.

Key words: SARS CoV2-19, vaccine, vaccination.

Вступ

Історія засвідчує: вакцинація рятувала світ і призупиняла активний ріст епідемій і пандемій. Людство вже знає нищівні результати епідемій чуми, віспи, гриппу H1N1 (грип – «іспанка») та інших, особливо небезпечних інфекцій, а також усвідомлює те, що єдиним шляхом до порятунку була вакцинація.

У 2019–2022 роках світ зазнав ще однієї пандемії: у Китаї, в місті Ухань, у грудні 2019 року виявили хворого, що звернувся з ознаками вірусної пневмонії, причиною якої був до того невідомий штам коронавірусу. Всесвітня організація охорони здоров'я назвала цей штам COVID-19.

Однак це не перша згадка про коронавірус. Світу вже відомі епідемії, спричинені цим вірусом. На даний момент відомо, що існує сім родів CoV, які заражають людей. Чотири з цих родів, зокрема коронавірус людини 229E (HCoV-229E), коронавірус людини OC43 (HCoV-OC43), людський коронавірус NL63 (HCoV-NL63) і коронавірус людини HKU 1 (HCoV-HKU1), викликають лише відносно легкі захворювання, обмежені респіраторними симптомами. Крім того, три інші CoV, а саме: коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV), коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) і важкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), є високopatогенними і можуть призвести до важких респіраторних захворювань і летального результату в інфікованих пацієнтів. Перший смертельний випадок коронавірусу SARS-CoV з'явився в 2002 році в провінції Гуандун, Китай. Під час спалаху 2002–2004 рр. SARS-CoV інфікував 8098 людей і призвів до 774 смертей від SARS (приблизно 10% смертності) у 29 країнах, перш ніж він зник [1,2,3]. У 2012 році в Саудівській Аравії з'явився MERS-CoV. Він спричинив два спалахи в Південній Кореї в 2015 році та в Саудівській Аравії в 2018 році,

і досі є повідомлення про спорадичні випадки захворювання. Станом на січень 2020 року в 27 країнах зареєстровано 2519 підтверджених випадків MERS та 866 смертей (~ 35% смертності) [4]. У грудні 2019 року в Ухані (Китай) з'явився новий тип CoV, який може викликати важкі респіраторні захворювання. Всесвітня організація охорони здоров'я назвала цей новий вірус SARS-CoV-2 і хворобу COVID-19, або коронавірусна хвороба 2019. Клінічні прояви COVID-19 можуть варіювати від безсимптомних і легких грипopodobних симптомів до гострого респіраторного дистрес-синдрому та смерті. У випадках COVID-19 повідомлялося про довгострокові легеневі, кардіологічні й неврологічні ускладнення [5]. Порівняно з SARS-CoV і MERS-CoV, SARS-CoV-2 дуже заразний з оцінкою репродуктивної кількості 2,2 (один наявний випадок COVID-19 може викликати в середньому 2,2 нових випадків інфекції) [2]. Крім того, його здатність поширюватися через безсимптомних пацієнтів стала серйозною проблемою для заходів стримування [3]. Зайве говорити, що COVID-19 став найсерйознішою кризою охорони здоров'я нашого покоління та має глибокий вплив на глобальну економіку та геополітику. Хоча наше розуміння патогенних CoV неухильно накопичувалося протягом приблизно двох десятиліть, досі не було ухвалено ефективної вакцини для запобігання інфекції CoV людини. Враховуючи швидке поширення та високу смертність від COVID-19, для боротьби з цією пандемією терміново потрібна ефективна вакцина. У цьому огляді ми підсумовуємо відповідну біологію CoV, стратегії імунізації SARS і MERS, а також останні зусилля щодо розробки вакцини проти COVID-19.

Мета дослідження

Порівняти досвід проведення вакцинації від гострого респіраторного вірусного захворювання SARS- COV2-19 у різних країнах світу.



Матеріали та методи

Для опрацювання матеріалів використувалися статистичні дані Всесвітньої організації охорони здоров'я, а також матеріали публікацій з даної теми.

Результати досліджень

На сьогоднішній день відомо 7 видів вакцин, що ефективно долають розповсюдження інфекцій вірусного та бактеріального генезу.

1. Інактивована вакцина (Whole inactivated vaccine). Перевагами її є сильніша імунна відповідь організму та безпечність. Прикладами такої вакцини є вакцини від гепатиту А, чуми, холери.

2. Вакцина, що містить живий ослаблений вірус (Live attenuated virus vaccine). Вона також зумовляє сильну імунну відповідь, її особливість полягає у мімікрії вірусної інфекції. Але тим самим, вона є ризиком розвитку «справжньої» вірусної інфекції при ослабленому імунитеті. Такими вакцинами є вакцини від кору, паротиту, червонички, рота-вірусу, вітряної віспи.

3. Вірусна векторна вакцина (Viral vector vaccine). Для розробки цієї вакцини використовують білок вірусу, який при введенні викликає імунну відповідь. Зокрема, білок вірусу вкладають в інший вірус, який є безпечним для людини та не викликає захворювання. Саме цей вірус служить платформою або вектором для доставки білка потрібного вірусу. Прикладами таких вакцин є вакцини від лихоманки Ебола. У світі вона дала дуже гарний результат. Але така вакцина складна у виробленні, тому її не використовують для боротьби з багатьма вірусними інфекціями.

4. Субодична вакцина (Subunit vaccine). Вона використовує лише певні частини збудника. Вона є безпечною, однак не дає такий сильний імунний ефект, як при живій ослабленій вакцині чи векторній вакцині. Такими вакцинами є протидифтерійна вакцина, кашлюку, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, тип В. Недоліками такої вакцини є низька імуногенність та потреба в ад'юванті або кон'югаті для підвищення імуногенності.

5. Вакцина, подібна до вірусу (Viral-like vaccine). Вона також здатна до мімікрії, але, на відміну від введеного ослабленого вірусу, її імуногенна здатність нижча. До того ж вона складна у виробництві. Таку вакцину застосовують проти гепатиту В.

6. ДНК-вакцина. Вона безпечна при застосуванні, не втрачає свою стійкість при утриманні в кімнатній температурі, Але вона має нижчу за вищеперераховані імунну відповідь, складна у введенні та має ризик геномної інтеграції.

7. РНК-вакцина. Також є безпечною, добре переноситься при введенні в організм людини. Але вона потребує дуже низьких температур для зберігання, тому її транспортування та зберігання є важкими. Окрім того, вона несе в собі ризик інтерферонової відповіді, індуковано РНК [5].

Сьогодні відомо 195 вакцин-кандидатів від COVID-19, з них лише 36 успішно завершили всі етапи перевірки дієвості вакцини [6]. ВООЗ прийняла про активне використання 10 з них.

1. Novavax: Nuvaxovid. Це субодична вакцина. Зареєстрована в Австралії 20 січня 2022 року, використовується в 36 країнах світу, серед них Італія, Чеська Республіка, Австрія, Бельгія та інші. Рекомендована для осіб старше 18 років, для повної імунізації потрібно 2 дози з інтервалом 3 тижні [7].

2. COVOVAX (Novavax formulation). Це також субодична вакцина, розроблена в Індії. Її склад і техніка виробництва ідентичні вищезгаданих вакцина. Використовується в Індії, Індонезії та Філіппінах [8].

3. Moderna Spikevax. Це РНК-вакцина. Вона призначається особами старше 18 років. Зареєстрована в США та схвалена FDA (Food and Drug Administration) 31 січня 2022 року. Для повної імунізації потребує введення 2 доз з інтервалом 4–8 тижнів. Використовується у 85 країнах світу, зокрема, в Україні [9].

4. Pfizer/BioNTech: Comirnaty. Також є РНК-вакциною. Може використовуватися для вакцинації людей віком від 5 років та старше. Ця вакцина зазнала найширшого використання в світі, нею активно імунізується 141 країна. Вперше її можливість використання анонсували 23 серпня 2021 року. Для повної імунізації потрібно 2 дози з інтервалом введення 4–8 тижнів. Вона може використовуватися для вакцинації вагітних і годуючих мам [10]. Основні протипокази до її введення є:

- наявність в анамнезі анафілактичної реакції на будь-який компонент вакцини;
- особам, які зазнали анафілактичної реакції після першої дози, додаткові дози не слід вводити;



- особи, у яких упродовж 4 годин після щеплення виникла неанафілактична реакція на першу дозу вакцини (наприклад, кропив'янка, ангіоневротичний набряк або респіраторні симптоми) без додаткових проявів (кашлю, хрипу або свистячого дихання), не повинні отримувати додаткові дози вакцини за винятком випадків, коли додаткова вакцинація рекомендована після огляду медичним спеціалістом. Якщо вакцинний препарат COMIRNATY® є єдиною доступною вакциною для осіб із високим ризиком захворювання тяжкою формою COVID-19, його використання допускається за умови проведення оцінки співвідношення ризику та переваг із кожного окремого випадку та забезпечення суворого лікарського контролю.

До того ж під час вакцинації були виявлені такі побічні дії, як: головний біль, артралгія, міалгія, біль у місці ін'єкції, втомлюваність, лихоманка, набряк у місці ін'єкції.

5. Janssen (Johnson & Johnson): Ad26.COV2.S. Є векторною вакциною, що використовується в 108 країнах світу, зокрема, в Україні. Потребує введення 2 доз з інтервалом 2 місяці. Використовується для імунізації дорослого населення віком від 18 років.

Кому не слід робити вакцину від COVID-19 J&J/Janssen? При наявності важкої алергічної реакції, навіть якщо вона не була серйозною, на будь-який інгредієнт зовнішньої піктограми вакцини J&J/Janssen COVID-19 (наприклад, полісорбат), а також при виявленні розвитку тромбозу із синдромом тромбоцитопенії після першої дози вакцини J&J/Janssen, ви повинні отримати Pfizer-BioNTech або Moderna (мРНК-вакцини COVID-19) [11, 15, 19].

6. Oxford/AstraZeneca: Vaxzevria також є векторною вакциною. Радіус її імунізації охоплює 138 країн, роблячи її другою за частотою використання вакциною. Дана вакцина пройшла складний етап становлення довіри серед населення через низку заявок про її неефективність та довготривалі дискусії щодо її використання серед населення для імунізації. Попри те, у січні-лютому нею почали імунізуватися в більшості країн Європейського Союзу, зокрема, в Україні. Для повної імунізації потрібно 2 дози, їх вводять з інтервалом 3 місяці (90 діб). Протипоказанням до вакцинації є анафілаксія на будь-який компонент вакцини в анамнезі. Людям, які мають анафілактич-

ну реакцію після першої дози цієї вакцини, не слід отримувати другу дозу тієї ж вакцини. Люди, які перенесли синдром тромбозу з тромбоцитопенією-ТТС (рідкісний синдром згортання крові в поєднанні з низьким вмістом тромбоцитів) після першої дози цієї вакцини, не повинні отримувати другу дозу тієї ж вакцини [12, 15–17, 20].

7. Serum Institute of India: Covishield (Oxford/ AstraZeneca formulation). Виготовляється ця вакцина в Індії та використовується в 47 країнах, зокрема, в Україні. Вона була рекомендована для використання ВОЗ 15 лютого 2021 року. 23 квітня того ж року Центр молекулярної та клітинної біології в Індії анонсував можливість захисту від мутації коронавірусу введенням цієї вакцини. Нею можна вакцинувати доросле населення. У публікаціях не зареєстровано важких випадків реакції після введення даної вакцини. Також вона рекомендована для імунізації вагітних жінок і годуючих мам. Протипоказанням до вакцинації є анафілаксія на будь-який компонент вакцини в анамнезі. Люди, які мали анафілактичну реакцію після першої дози цієї вакцини, не повинні отримувати другу дозу тієї ж вакцини. Люди, які перенесли ТТС (рідкісний синдром згортання крові в поєднанні з низьким вмістом тромбоцитів) після першої дози цієї вакцини, не повинні отримувати другу дозу тієї ж вакцини [14, 21, 22].

Іншими вакцинами, що використовуються для імунізації населення, є Bharat Biotech: Covaxin (14 країн, що користуються, серед них країни Латинської Америки та Африки), Sinopharm (Beijing): Covilo (90 країн, що користуються, серед них країни Південної Америки, Африки та деякі країни Європи) та Sinovac: Corona Vac, яку використовують в Україні та інших країнах світу (54 країни) [6].

Із початку пандемії зареєстровано 501,188,600 випадків захворювання на коронавірус. Із них летальних випадків 6,209,741 (1,2%), 451,374,559 (98,8%) одужали. Активне впровадження вакцинації серед населення почалося 4 грудня 2020 року. На сьогодні, за даними сайтів ВОЗ та Our world in Data, повний етап імунізації пройшло 4,601,508,890 осіб (65,4%), вакцинацію однією дозою пройшло 5, 104.811,774 особи, а ревакциновано 1, 737. 060, 122 особи. Країнами-лідерами з темпів вакцинації на сьогодні є США (більше 95%), Мальта (94%), Потругалія (92%) та інші [23, 24].



Згідно з термінологією ВООЗ, усі захворювання, виявленні у вакцинованих осіб, називаються «несприятливі події». Вони поділяються на:

- складний перебіг поствакцинального періоду;
- поствакцинальні ускладнення.

Складний перебіг поствакцинального періоду включає захворювання, що одночасно виникли з періодом вакцинації та не пов'язані ефектом «причина-наслідок».

Поствакцинальні ускладнення – це стан, який розвивається внаслідок введення вакцини та мають доведений зв'язок появи цих ускладнень із вакцинацією. Їх ділять на:

- токсичні;
- алергічні (локальні та генералізовані);
- спричинені інфекцією, від якої була проведена вакцинація (живі вакцини).

Критеріями, згідно з якими несприятлива подія може бути віднесена до поствакцинальних ускладнень, є:

1. Часовий взаємозв'язок між вакцинацією та ускладненням.
2. Виявлений дозозалежний ефект.
3. Тропізм живої вакцини до тканин та органів.
4. Аналіз альтернативних причин та відсутність їх взаємозв'язку з даним ускладненням.

5. Після відміни використання даної вакцини ускладнення більше не повторюється.

6. Поствакцинальне ускладнення, що виникло, є типовим ускладненням вакцинації.

Для поствакцинального ускладнення характерно:

1. Типові клінічні ознаки стандартного випадку захворювання.
2. Стереотипні терміни розвитку ускладнення [25].

Висновки

З огляду даних світової статистики та наявних публікацій з даної теми, можна зробити висновок, що вакцинація є найнадійнішим методом профілактики інфекційних захворювань серед населення. Коронавірусна інфекція не є винятком. Окрім профілактики захворюваності загалом, вакцинація впливає на рівень виникнення важких ускладнень, тяжкого перебігу, необхідності лікування в інтенсивній терапії, та – що найважливіше – смертності від інфекційного захворювання.

Перспектива подальших досліджень полягає в розробці полівалентної вакцини, що запобігатиме розвитку важких форм коронавірусних інфекцій, таких як CoV19, SARS, MERS.

ЛІТЕРАТУРА

1. Human Coronavirus Types. 2020. [Internet] Centers-for-Disease-Control-and Prevention [updated 2020 February 15]. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
2. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, Barras M, Stücker M, Kasakovski D. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Feb;36(2):172-180. doi: 10.1111/jdv.17744. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34661927; PMCID: PMC8656409.
3. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci.* 2020 Dec 20;27(1):104. doi: 10.1186/s12929-020-00695-2. PMID: 33341119; PMCID: PMC7749790
4. Human Coronavirus Types. 2020. [Internet] Centers-for-Disease-Control-and Prevention [updated 2020 February 15]. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
5. The different types of COVID-19 vaccines [Internet] World Health Organization [Updated 2021 January 12] Available from <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
6. VACCINES CANDIDATES IN CLINICAL TRIALS [internet] Covid- vaccines tracker [updated 2022 September 7] Available from <https://covid19.trackvaccines.org/>
7. Nuvaxovid (Novavax). [Internet] Australian Government, Department of Health and Aged Care [updated 2022 July 21]. Available from <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/approved-vaccines/novavax>
8. SARS-CoV-2 rS Protein (COVID-19) recombinant spike protein Nanoparticle Vaccine COVOVAX [Internet] Serum Institute of India PVT. LTD [updated 2022]. Available from <https://www.seruminstitute.com/COVOVAX.php>



9. Moderna COVID-19 Vaccine (also known as Spikevax): Overview and Safety [Internet] Centers-for-Disease-Control-and Prevention [updated 2022 September 2]. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html>
10. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [internet] U.S. Food&Drug Administration (FDA) [updated 2022 August 9] <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
11. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet] European Medicines Agency [updated 2022 September 8] Available from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
12. Oxford/AstraZeneca: Vaxzevria [Internet] Covid -19 Oxford Vaccine Trial [updated 2022]. Available from <https://covid19vaccinetrial.co.uk/>
13. Serum Institute of India: Covishield (Oxford/ AstraZeneca formulation [Internet] Serum Institute of India [updated 2022 April 9]. Available from <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/covishield-covid-19-vaccine>
14. Covid daily statistics. [Internet] Our World in Data [updated 2022 September 7]. Available from <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
15. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):173-180. doi: 10.1111/ejh.13665. Epub 2021 Jun 9. PMID: 33987882; PMCID: PMC8239516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987882/>
16. Menni C, Klaser K, May A, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-949. doi:10.1016/S1473-3099(21)00224-3
17. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 15;70(2):46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1. PMID: 33444297; PMCID: PMC7808711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444297/>
18. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (also known as COMIRNATY): Overview and Safety [Internet] Centers-for-Disease-Control-and Prevention [updated 2022 September 2]. Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
19. Background document on the Janssen Ad26.COVS.2 (COVID-19) vaccine: Background document to the WHO Interim recommendations for use of Ad26.COVS.2 (COVID-19) vaccine [internet] World Health Organisation [updated 2021 March 17]. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVS.2-background-2021.1>
20. AZD1222 vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and Astra Zeneca: Background paper [Internet] World Health Organization [updated 2021 February 10]. Available from https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-background-2021.1
21. Andrzejczak-Grządko S, Czudy Z, Donderska M. Side effects after COVID-19 vaccinations among residents of Poland. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Jun;25(12):4418-4421. doi: 10.26355/eurrev_202106_26153. PMID: 34227078. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34227078/>
22. Akanet A. COVID-19 vaccine availability: what are the side effects? *Br J Gen Pract.* 2021 Feb 25;71(704):120. doi: 10.3399/bjgp21X715049. PMID: 33632683; PMCID: PMC7909934. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33632683/>
23. Covid world vaccination tracking [Internet] The New York Times [updated 2022 september 3] Available from <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinations-tracker.html> Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol.* 2021 Aug;107(2):173-180. doi: 10.1111/ejh.13665. Epub 2021 Jun 9. PMID: 33987882; PMCID: PMC8239516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987882/>
24. Knoll MD, Wonodi C. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):72-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32623-4. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33306990; PMCID: PMC7832220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306990/>
25. Saeed, Balsam Qubais et al. "Side effects and perceptions following Sinopharm COVID-19 vaccination." *International journal of infectious diseases* : official publication of the International Society for Infectious Diseases vol. 111 (2021): 219-226. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.013



УДК 616.12-008.331.1-085.225.2-08-059
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.81-87

МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ПІДЛІТКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ДІАГНОСТОВАНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ

Горленко О. М., Сочка Н. В., Томей А. І., Курах Д. Й.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Метаболічний синдром (МС) визначається сукупністю фізіологічних, біохімічних, клінічних і метаболічних факторів, що призводять до атеросклеротичних серцево-судинних захворювань.

Мета дослідження. Виявити зміни клініко-лабораторних показників метаболічного статусу у підлітків з артеріальною гіпертензією на фоні діагностованої ендотеліальної дисфункції для попередження патофізіологічних ризиків розвитку важких ускладнень.

Матеріали та методи. Проведеного обстеження 267 дітей з артеріальною гіпертензією, сформовано основну групу з 80 підлітків віком 15-17 років (середній вік – $16,0 \pm 0,11$), у яких ідентифікована дисфункція ендотелію, що склало $29,76 \pm 3,22\%$ від обстеженого контингенту. До складу контрольної групи увійшли 30 здорових дітей, ідентичних за віком та антропометричними даними. Проведено клініко-лабораторне обстеження досліджуваного контингенту дітей.

Результати досліджень. Виявлені зміни показників ліпідного спектра крові у досліджуваного контингенту, які характеризувалися достовірними підвищеннями рівня загального ХС, ТГ і зниженням показників ХС ЛПВЩ, сприяють зсуву ліпідного спектра крові в бік атерогенних фракцій та достовірного підвищення індексу атерогенності. Ідентифіковані зміни в ліпідному спектрі крові є прогностично несприятливими щодо формування метаболічного синдрому вже в молодому віці. Перманентні атерогенні дисліпопротеїнемії сприяють змінам функціональних можливостей ендотелію судин і можуть ініціювати структурну перебудову шарів судини.

Ключові слова: метаболічний статус, дисфункція ендотелію, артеріальна гіпертензія, гомеостаз, підлітки.

Metabolic status of adolescents with arterial hypertension and diagnosed endothelial dysfunction

Horlenko O.M., Sochka N.V., Tomei A.I., Kurakh D.Y.

Abstract. *Introduction.* Metabolic syndrome (MS) is defined by a complex of physiological, biochemical, clinical and metabolic factors that lead to atherosclerotic cardiovascular diseases.

The aim. To identify changes in clinical and laboratory indicators of metabolic status in adolescents with Arterial Hypertension with diagnosed Endothelial Dysfunction for the prevention of pathophysiological risks of developing severe complications.

Materials and methods. 267 children with PAH was investigated. A main group of 80 adolescents (aged 15-17 years, average age – 16.0 ± 0.11) was formed in which Endothelial Dysfunction was identified, which accounted for $29.76 \pm 3.22\%$ of examined contingent. 2 groups were formed: the first group consisted of 80 children in whom endothelial dysfunction was detected, the control group included 30 healthy children identical in age and anthropometric data. A clinical and laboratory study of biological fluids in children was carried out.

Results of the research. The revealed changes in the indicators of the blood lipid spectrum in the studied contingent, which were characterized by significant increases in the level of total cholesterol, TG and a decrease in HDL cholesterol, which lead to the shift of the blood lipid spectrum to atherogenic fractions direction and a significant increase in the atherogenicity index. Identified changes in the blood lipid spectrum are prognostically unfavorable for the formation of metabolic syndrome already at a young age. Permanent atherogenic dyslipoproteinemias lead to the endothelium functional capabilities of vessels changes and can initiate a structural disorder of vascular layers.

Key words: metabolic status, endothelium dysfunction, Arterial Hypertension, homeostasis, adolescents.



Вступ

Метаболічний синдром (МС) визначається сукупністю фізіологічних, біохімічних, клінічних і метаболічних факторів, що призводять до атеросклеротичних серцево-судинних захворювань [1].

Загальні фактори ризику МС включають підвищений рівень тригліцеридів, змінений метаболізм глюкози, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), а також підвищений артеріальний тиск і ожиріння. Зазвичай це було результатом порушення регуляції клітинного метаболізму, що призводило до інсулінорезистентності [2, 3, 4].

Поступово зростає кількість дітей і підлітків, які страждають від цього синдрому в усьому світі, в основному внаслідок постійного зростання поширеності ожиріння та сидячого способу життя [2].

Незалежно від багатьох різних визначень метаболічного синдрому у дітей і підлітків, ранній скринінг і лікування окремих компонентів, які сприяють його розвитку, відіграють ключову роль у зниженні кардіометаболічного ризику [1, 2].

Існують різні методи діагностики МС у дітей та підлітків. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), МС діагностується, якщо діти віком 10–16 років мають центральне ожиріння (≥ 90) і два з наступних показників: тригліцериди (ТГ) ≥ 150 мг/дл, ХС ЛПВЩ < 40 мг /дл, систолічний артеріальний тиск (АТ) ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 85 мм рт. ст., рівень глюкози в плазмі натще (ГП) ≥ 100 мг/дл або раніше діагностований діабет 2 типу [3, 4].

За даними багатьох наукових джерел, є очевидним важливість ендотеліальної дисфункції як складової метаболічного синдрому та розвитку кардіоваскулярної патології. Численні метаболічні аномалії, виявлені в метаболічному синдромі, включаючи гіперглікемію, надмірну кількість жирних кислот та резистентність до інсуліну, викликають дисфункцію ендотеліальних клітин, впливаючи на синтез або деградацію оксиду азоту [5].

Ендотеліальні клітини (ЕК) є не тільки бар'єром між кровообігом і периферичними

тканинами, а й активно регулюють тонус судин, кровотік і функцію тромбоцитів. Порушення регуляції ЕК сприяє таким патологічним станам, як запалення судин, атеросклероз, гіпертонія, кардіоміопатія, ретинопатія, нейропатія та рак. Тісний анатомічний зв'язок між ендотелієм судин та високоваскуляризованими метаболічними органами/тканинами свідчить про те, що перехресні перешкоди між ЕК і цими органами є життєво важливими як для судинного, так і для метаболічного гомеостазу. Порушення регуляції ЕК сприяє багатьом захворюванням серцево-судинної системи, системи кровообігу та крові у відповідь на метаболічний стрес і пошкодження судин. Все більше доказів свідчать про те, що ЕК також беруть активну участь у регуляції метаболічних процесів. Однак те, як ЕК регулюють метаболічний гомеостаз, залишається погано вивченим [6].

Мета дослідження

Виявити зміни клініко-лабораторних показників метаболічного статусу у підлітків з артеріальною гіпертензією на фоні діагностованої ендотеліальної дисфункції для попередження патофізіологічних ризиків розвитку важких ускладнень.

Матеріали та методи

На основі проведеного обстеження 267 дітей з ПАГ сформовано основну групу з 80 підлітків віком 15–17 років (середній вік – $16,0 \pm 0,11$), у яких ідентифіковано ДЕ, що склало $29,76 \pm 3,22\%$ від обстеженого контингенту. До складу контрольної групи увійшли 30 здорових дітей, віком 15–17 років (середній вік – $15,68 \pm 0,23$) (14 хлопців та 16 дівчат або $38,92 \pm 8,3\%$ та $61,08 \pm 6,9\%$), середній зріст складав $170,39 \pm 4,87$ см, маса тіла – $50,87 \pm 3,42$ кг, що відповідає 25 центилям. Проведено клініко-лабораторне обстеження досліджуваного контингенту дітей.

Результати досліджень

Були розглянуті основні параметри метаболічного статусу підлітків із діагностованою дисфункцією ендотелію.

Рівні артеріального тиску у дітей із ПАГ представлено в таблиці 1.



Таблиця 1

Рівень артеріального тиску в досліджуваного контингенту

Показник	Досліджувана група (n=80)			Контрольна група (n=30)
	Медіана (80)	Хлопці (32)	Дівчата (48)	
Пульс	80,0±0,76	83,0±1,03	89,1±1,64	72,18±1,31
САТ (мм рт. ст.)	127,92±0,74	129,85±0,54	126,71±0,99	109,46±1,32 °
ДАТ (мм рт. ст.)	82,90±1,78	83,65±2,54	82,43±1,05	64,11±2,97 °
ПАТ (мм рт. ст.)	45,90±0,81	46,39±0,52	44,31±0,63	45,37±1,39

Примітка: °- $p < 0,001$ при порівнянні 1 групи з контрольною.

Визначення рівня артеріального тиску включало такі етапи: визначення за спеціальними таблицями перцентилів зростання, відповідно до статі й віку пацієнта; обчислення середніх значень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску на підставі трьох вимірів, проведених з інтервалом 2-3 хв; порівняння середніх значень систолічного і діастолічного артеріального тиску пацієнта з 90-м і 95-м перцентилів артеріального тиску, відповідно до статі, віку й перцентилів зростання АТ пацієнта.

Відповідно до отриманих результатів виявлено достовірні відмінності даних САТ (127,92±0,74 проти 109,46±1,32 мм рт. ст., $p < 0,001$) та ДАТ (82,90±1,78 проти 64,11±2,97 мм рт. ст., $p < 0,001$) у досліджуваного контингенту та контрольної групи.

Вивчаючи основні фактори, що могли вплинути на розвиток АТ у досліджуваної групи, за допомогою проведення анкетування ми визначили їх частоту (таблиця 2).

Таблиця 2

Фактори ризику розвитку ПАГ в асоціації з ДЕ (n=80)

Показник	(%)
Маса тіла (ІМТ)	16
Незадовільні житлові умови	39,86
Вища освіта у батьків	25,12
Стресові ситуації	61,24
Гіподинамія	20,18
Вживання солі	81,25
Порушення статевого дозрівання	4,29
Обтяжена спадковість	29,16
Шкідливі звички	27,34

Було виявлено, що визначальна роль надається вживанню солі (81,25 %), стресові ситуації (61,24%), житлові умови нижче середнього (39,86%), обтяжена спадковість (29,16%) та з нижчими рівнями виявлення шкідливі звички (27,34%), наявність вищої

освіти у батьків (25,12%), гіподинамія (20,18) та порушення статевого дозрівання (4,29%).

Проаналізувавши клінічні прояви ПАГ у дітей в асоціації з ДЕ, ми виділили основні симптоми, на які скаржилися пацієнти. Отримані дані наведені у таблиці 3.



Таблиця 3

Клінічні симптоми у дітей із ПАГ в асоціації з ДЕ

Параметри дітей	ДЕ (n = 80)		Контрольна група (n=30)	
	Абс	%	Абс	%
	M±m	M±m	M±m	M±m
Головний біль (посилення під кінець доби)	31	38,24±3,217	2	6,67±4,63 °
Втомлюваність	25	31,12± 3,46	1	3,33±3,33 °
Дратівливість	20	25,33±2,67	1	3,33±3,33 °
Порушення зору	10	12,53±2,43		
Серцебиття	40	50,59±5,65	2	6,67±4,63 °
Біль у серцевій ділянці короткочасного характеру	24	30,77±5,26	1	3,33±3,33 °
Запаморочення (ортостатичні)	20	25,33±2,67		
Задишка	20	25,33±2,67		

Примітка: ° $p < 0,01$, ° $p < 0,001$ в порівнянні даних 1 та контрольної груп.

За даними нашого дослідження серед суб'єктивних порушень домінували скарги на відчуття серцебиття ($50,59 \pm 5,65$, $p < 0,001$, щодо контрольної групи), яке супроводжувалося підйомами тиску в межах 5–10 мм рт. ст. У переважній більшості дітей був головний біль ($38,24 \pm 3,217$, $p < 0,01$ щодо контрольної групи), який посилювався до кінця дня або під час інтелектуального навантаження. Фіксувалася поява короткочасного болю в серцевій ділянці ($30,77 \pm 5,26$, $p < 0,01$ щодо контрольної групи) колючого, рідше – ниючого характеру, яку пацієнти зв'язували з перевтомою або емоційним перенавантаженням. Відзначалися скарги в рівних значеннях ($25,33 \pm 2,67\%$) на задишку при фізичному навантаженні, запаморочення, яке частіше пацієнти пов'язували зі зміною поло-

ження тіла, та невротичного характеру – дратівливість, і як результат втомлюваність ($31,12 \pm 3,46$, $p < 0,001$, щодо контрольної групи). При об'єктивному дослідженні серцево-судинної системи відзначалися посилення I тону ($64,27\%$), систолічний шум функціонального характеру над верхівкою у $48,29\%$ пацієнтів, акцент II тону над аортою – $5,26\%$. При перкуторному обстеженні ділянки серця межі серця знаходилися в рефернтних рамках. Під час огляду офтальмологом у $43,22\%$ пацієнтів було виявлено звуження артерії сітківки. Зміни на очному дні були поодинокі і мали транзиторний характер.

Під час аналізу біохімічного обстеження у досліджуваного контингенту дітей виявили певні відмінності в протеїнограмі (табл. 4).

Таблиця 4

Показники протеїнограми у досліджуваних дітей

Параметри	ДЕ (n = 80) M±m	Контрольна група (n = 25) M±m
Загальний білок (г/л)	52,01±1,25	64,33±1,01*
Альбуміни(%)	53,08±0,21	57,14±0,48
a1-глобуліни (%)	7,02±0,18	6,37±0,25
a2-глобуліни (%)	6,81±0,29	7,19±0,41
в-глобуліни (%)	9,28±0,17	9,97±0,16
гама-глобуліни (%)	19,02±0,37	15,29±0,32

Примітка: * $p < 0,05$.



Спостерігалася достовірна різниця у рівнях загального білка, гама-глобулінів та в абсолютних величинах рівень альбуміну ($53,08 \pm 0,21$ проти $57,14 \pm 0,48\%$). Показники рівня загального білка були достовірно нижчими у дітей із ПАГ в асоціації з ДЕ порівняно з контрольною групою ($52,01 \pm 1,25$ г/л проти $64,33 \pm 1,01$ г/л; $p < 0,05$) та відзначається до-

стовірне підвищення гама-глобулінів у досліджуваного контингенту ($19,02 \pm 0,37\%$ проти $15,29 \pm 0,32\%$, $p < 0,05$).

Метаболічна функція печінки оцінювалася нами за біохімічними маркерами за даними виявлених порушень пігментного, вуглеводного, білкового й ліпідного обмінів (табл. 5).

Таблиця 5

Біохімічні тести у досліджуваного контингенту дітей

Параметри	ПАГ з ДЕ (n=80) M±m	Контрольна група (n=30) M±m
Білірубін загальний (мкмоль/л)	16,28±0,51	6,17±0,63**
Тимолова проба	0,07±0,01	0,02±0,01**
АЛТ мккат/л	0,14±0,01	0,06±0,01**
АСТ мккат/л	0,24±0,01	0,11±0,01
Коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ)	1,7	1,8
ЗХ (ммоль/л)	4,40±0,13	3,06±0,17
ЛПВЩ (ммоль/л) (n=0,9-1,9 ммоль/л)	1,30±0,29	1,96±0,01**
ЛПНЩ (ммоль/л) (n=1,6-3,6 ммоль/л)	2,20±0,32	0,31±0,03**
ЛПДНЩ	0,92±0,02	0,70±0,02
ІА	2,40	0,50
Тригліцериди ммоль/л (n=0,50-2,10)	2,11±0,03	1,54±0,12
ГГТ ммоль/л гамма-глутамілтранспептидаза до 40	20,39 ±0,60	17,96±0,72
Сечовина (ммоль/л)	3,5±0,31	4,41±0,11
Креатинін (мкмоль/л)	88,0±1,96	80,31±0,44
Глюкоза (ммоль/л)	3,9±0,11	4,07±0,18
Сечова кислота (ммоль/л)	0,29±0,01	0,17±0,01
Урикурія (N<20 мг/л)	101,01±17,69	18,23±1,11**

Примітка: ** $p < 0,001$, * $p < 0,05$

Як видно з таблиці, референтний рівень загального білірубіну вказує на ефективну детоксикаційну функцію печінки та збереження метаболічної функції, хоча має достовірну різницю з даними контрольної групи ($16,28 \pm 0,51$ проти $6,17 \pm 0,63$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Рівень глюкози у дітей також знаходиться в межах референтних величин ($3,9 \pm 0,11$ ммоль/л). Гіперурікемія ($МК > 0,32$ ммоль/л) була виявлена у 3 дівчат – 3,80 %, у хлопчиків підвищений рівень СК було виявлено в 2 випадках – 2,50 %, поряд з тим порівняно з контрольною групою

рівень сечової кислоти був підвищений в 1,7 разу, але варіював у межах референції. Збільшення ендогенного синтезу сечової кислоти можна пояснити спрямуванням до ферментативних порушень метаболізму. Коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ), відомий в літературі як адаптаційний тест для метаболічних процесів (норма $1,33 \pm 0,42$), за нашими даними 1,7 проти 1,8 у контрольній групі свідчить про баланс метаболічних процесів дитячого організму. Рівень активності ГГТ, який відноситься до мембранних структур і вказує на скомп-



роментованість мембранних структур різних клітин, у нашому дослідженні також знаходиться в межах референції, хоча спостерігається підвищення тимолової проби в 3,5 разу порівняно з контрольною групою.

Ліпідний обмін оцінювався розрахунковим визначенням рівнів ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЗХ й індексу атерогенності (ІА). Обчислення показників здійснювали за формулами: $ЛПДНЩ = ТГ / 2,18$ (ммоль/л); $ЛПНЩ = \text{загальний ХС} - ЛПВЩ - (0,45 \times ТГ)$; $ІА = (ЗХ - ЛПВЩ) / ЛПВЩ$. Підвищений рівень ЗХ визначався у 26,13% обстежених – до $6,15 \pm 0,18$ ммоль/л, за середніми даними рівня холестерину спостерігалася достовірна різниця у показниках ($4,40 \pm 0,13$ проти $3,06 \pm 0,17$ ммоль/л; $p < 0,001$). Також виявлена достовірна різниця за рівнями ХС ЛПВЩ (відповідно $1,30 \pm 0,29$ ммоль/л проти $1,96 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,001$). Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) здійснюють трансфер холестерину від клітин периферійних органів (зокрема, судин серця, артерій мозку та ін.) у печінку, де відбувається елімінація його з організму у вигляді жовчних кислот. Функція ЛПВЩ є антиатерогенною і, за нашими даними, їх рівень у 1,6 разу нижчий за дані контрольної групи пацієнтів. Також були виявлені презентативні достовірні відмінності у рівнях ХС ЛПНЩ у дітей з ПАГ в асоціації з ДЕ ($2,20 \pm 0,32$ ммоль/л проти даних контрольної групи – $0,31 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,001$), що складало підвищення досліджуваної групи у 7 разів. При наявності доведеної дисфункції ендотелію відбувається захоплення ЛПНЩ клітинами судинних стінок, їх модифікація під дією місцевих факторів запалення і включення до складу утворених атеросклеротичних бляшок, які ведуть до звуження просвіту су-

дин і сприяють тромбогенезу. Розміри частинок (їх діаметр 21–25 нм) дозволяють ЛПНЩ поряд з ЛПВП проникати в стінку судини через ендотеліальний бар'єр, але на відміну від ЛПВЩ, які легко виводяться із стінки, сприяючи виведенню надлишку ліпідів, ЛПНЩ затримуються в ній, оскільки мають вибірково спорідненість до гладком'язових клітин. Визначення ЛПНЩ є дуже інформативним, і підвищення рівня цього показника може з великою часткою імовірності свідчити про ступінь імовірності розвитку атеросклеротичних уражень та ІХС у перспективі.

Визначення ІА у досліджуваного контингенту показало підвищення у 5 разів порівняно з даними контрольної групи ($2,40$ й $0,50$). Середні показники урікурії ($101,01 \pm 17,69$ проти $18,23 \pm 1,11$ мг/л, $p < 0,001$) у дітей з ПАГ достовірно перевищували такі у дітей з контрольною групою. ТГ за класичними канонами також відносять до факторів ризику розвитку атеросклерозу. За даними авторів при концентрації ТГ в крові більше $2,29$ ммоль/л можна вважати, що у пацієнта вже є атеросклеротичні ураження судин. Концентрації ТГ крові в межах $1,9$ – $2,2$ ммоль/л свідчать про ймовірність розвитку атеросклерозу і можливість корекції патологічного процесу, що відповідає даним нашого дослідження. Рівень ТГ у обстежуваного контингенту складає $2,11 \pm 0,03$ проти даних контрольної групи – $1,54 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,001$

Дослідження коагулограми є дуже важливим тестом характеристики ПАГ з ДЕ, а також можливості прогнозування розвитку атеросклерозу. При дослідженні коагулограм обстежуваного контингенту ми отримали наступні дані, що представлені в таблиці 6.

Таблиця 6

Коагулограма у дітей із первинною артеріальною гіпертензією з ДЕ

Параметри дітей	ДЕ (n=60) M±m	Контроль (n=27) M±m
Гематокрит (%) Н 35-45	45,5±0,59	40,40 ±0,34*
Активованій час рекальцифікації (секунди) Н 50–70	60,5±0,58	59,00±0,18
Протромбіновий індекс (%) 80–95	96,60±0,37	86,7±0,58*
Фібриноген (мг) 7-12	13,2±0,63	8,80±0,45**
Рекальцифікація кров'яного згустку (%) 40–60	52,2±0,50	50,20±0,26
Етаноловий тест (+)	1	1
Нафтоноловий тест (+)	3	3

Примітка: * $p < 0,05$, ** $P < 0,001$.



Порушення системи гемостазу не є специфічними, а є однією з реакцій на патологічний стан і представлені неспецифічною адаптаційною реакцією.

Під час нашого дослідження зміни в коагулограмі виявлені у 68 % дітей. Достовірних відмінностей, порівняно з контрольною групою, в фазу протромбіноутворення у осіб з АГ не було. Це свідчить про відсутність порушень в активації системи коагуляційного гемостазу і нормальному співвідношенні провідних факторів згортання в дану фазу. Істотні зміни виявлені в фазу фібринуотворення. Переважали порушення з достовірними оцінками збільшенням концентрації фібриногену ($13,20 \pm 0,63$ с проти $8,80 \pm 0,45$ с, $p < 0,001$), що може свідчити про схильність до тромбогенезу у дітей обстежуваного контингенту. За даними таблиці спостерігається незначне підвищення рівня протромбінового індексу ($96,60 \pm 0,37$ проти $86,7 \pm 0,58\%$, $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою). Дослідивши дані гемостазиограми за фазами зсідання, визначили, що в першій фазі зсідання (протромбіно-тромбокіназоутворення) патології не було виявлено, друга фаза – тромбіноутворення характеризувалася достовірним підвищенням рівня ПІ за межу референції ($96,60 \pm 0,37$ проти $86,7 \pm 0,58\%$), третя фаза зсідання фібринуотворення оцінювалася за даними значень фібриногену – виявлено підвищення його рівня, що може свідчити про запальну відповідь в дитячому організмі. Достовірне збільшення вмісту фібриногену й зростання значень гематокри-ту ($45,5 \pm 0,59$ проти $40,40 \pm 0,34\%$, $p < 0,05$) сприяє зниженню значень ретракції кров'яного згустку.

Висновки

Проведене нами дослідження дозволило проаналізувати основні зміни у клініко-лабораторних показниках підлітків з артеріальною гіпертензією на фоні діагностованої ендотеліальної дисфункції.

Отримані результати виявили, що показники рівня загального білка у дітей з ПАГ в асоціації з ДЕ є нижчими, а фракція гамаглобулінів підвищена у порівнянні з контрольною групою.

Слід зауважити, що у дітей основної групи було відмічено збільшення сечової кислоти в 1,7 разів. Ці показники хоч в межах референції, але можуть бути свідченням певних ферментативних порушень метаболізму.

Дослідження визначило й підвищення концентрації фібриногену та прискорення процесу фібринуотворення, що може вказувати на схильність до згущення крові у пацієнтів з ПАГ в асоціації з ДЕ.

Виявлено зміни показників ліпідного спектра крові у досліджуваного контингенту, які характеризувалися достовірними підвищеннями рівня загального ХС, ТГ і зниженням показників ХС ЛПВЩ, що підтверджує зсув ліпідного спектра крові в бік атерогенних фракцій та підвищення індексу атерогенності. Ці ідентифіковані зміни в ліпідному спектрі крові можуть бути прогностично несприятливими щодо формування метаболічного синдрому вже в молодому віці, а перманентні атерогенні дисліпопротеїнемії можуть впливати на функціональні можливості ендотелію судин, ініціювати структурну перебудову шарів судинної стінки, тобто формувати не тільки метаболічну, а й структурну основу атеросклерозу з подальшим ризиком розвитку серцево-судинних подій.

Виявлені порушення вказують на необхідність подальшого вивчення клініко-патогенетичних аспектів МС, зокрема ДЕ, як найважливішої ланки патогенезу у дитячого контингенту для підвищення можливостей діагностики та контролю за метаболічним статусом пацієнта, виявлення захворювання на стадії передпатології та превенції розвитку клінічної маніфестації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatrics*. 2017;6(4):397–407.
2. Fornari E, Maffei S. Treatment of metabolic syndrome in children. *Front Endocrinol*. 2019;10:702.
3. Bitew, Z.W.; Alemu, A.; Ayele, E.G.; Tenaw, Z.; Alebel, A.; Worku, T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2020;12:93.
4. Fornari E, Maffei S. Treatment of metabolic syndrome in children. *Front Endocrinol*. 2019;10:702.
5. Cozma A, Orasan O, Sampelean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, et al. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Rom J Intern Med*. 2009;47:133–40.
6. Xinchun Pi, Liang Xie, Cam Patterson. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. *Circulation Research* 2018; 123(4):477.



УДК 616.12+616.921.5-036.21

DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.88-100

COVID-19 AND HEART INVOLVEMENT IN ADULTS AND PEDIATRIC PATIENTS: AN UP-TO-DATE COMPREHENSIVE REVIEW

Kiško A.^{1,2,3}, Kiško N.², Dzivá M.³

University of Prešov in Prešov, ¹Faculty of Health Care;

²ProCare polyclinic; ³J. A. Reiman Faculty Hospital & Polyclinic, Prešov, Slovakia

Abstract. *Introduction.* Cardiovascular system seems to be one of the most common organ systems affected by COVID-19 both in adults and children. Myocardial injury is an independent predictor of in-hospital mortality. The SARS-CoV-2 virus is known to cause myocardial injury in some individuals and, when present, is associated with a fourfold increased risk of mortality

Aim. This comprehensive review of the current literature aims to provide primary care physicians and pediatricians with detailed information on possible cardiovascular complications in COVID-19 to better understand their nature and choose the right strategy for timely diagnosis in adult and pediatric patients.

Materials and methods. An exhaustive literature review was conducted on major databases: PubMed, WHO COVID-19 Database, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Database, Google Scholar, manual searches of leading medical journals, and a pre-print servers, to determine publications published from January 1, 2020 to December 15, 2021. The websites of World Health Organization, Centres for Disease control and Prevention, and the Johns Hopkins Coronavirus Resource Centre, European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) were reviewed to provide up to date information in the context of cardiovascular complications in COVID-19.

Results. Myocardial injury was associated with a mortality rate of 51.2%, compared with 4.5% without cardiac injury, and was present in 59% of non-survivors. Any associated cardiac complication is considered detrimental to the survival of COVID-19 patients. 46% of patients with COVID-19 had echocardiographic abnormalities including myocardial infarction, myocarditis, and Takotsubo cardiomyopathy. 50% of COVID-19 patients had electrocardiographic abnormalities, and 42% experienced chest pain, palpitations, or dyspnea. In the same study, 75% of cases in the same study had cardiac magnetic resonance (CMR) abnormalities.

Conclusion. The overall incidence of cardiac injury caused by COVID-19 varies from 7-64%. There is still limited data about the role of cardiovascular involvement in COVID-19 in children. Based on our review, children with acute COVID-19 requiring hospital admission should undergo a cardiac workup and close cardiovascular monitoring to identify and treat timely life-threatening cardiac complications. To date, we have few data on the Omicron variant and studies must be quickly carried out to better define the threat that this variant represents, including risk factors, mechanisms, and long-term outcomes of cardiovascular involvement, especially in children.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular system, myocarditis, myocardial infarction, cardiomyopathy, arrhythmias, heart failure, Omicron.

COVID-19 та ураження серця у дорослих і дітей: комплексний огляд сучасної літератури

Kiško O., Kiško N., Dzivá M.

Резюме. *Вступ.* Ураження серцево-судинної системи при COVID-19 серед ускладнень з боку внутрішніх органів і систем є найчастішими як у дорослих, так і у дітей. Пошкодження серця вірусом SARS-CoV-2 призводить до підвищення летальності в чотири рази.

Мета дослідження. Даний комплексний огляд сучасної літератури має за мету надати лікарям загальної практики та педіатрам детальну інформацію про можливі серцево-судинні ускладнення при COVID-19, щоб краще зрозуміти їх сутність та вибрати правильну стратегію своєчасної діагностики у дорослих і педіатричних пацієнтів.

Матеріали та методи. Ретельний аналіз літератури проведено за основними базами даних: PubMed, WHO COVID-19 Database, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Database, Google Scholar, а також пошук статей, опублікованих у провідних медичних журналах та на серверах попереднього друку, в часі від 1 січня 2020 року до 15 грудня 2021 року. Також були проаналізовані веб-сайти Всесвітньої орга-



нізації охорони здоров'я, Центру контролю та профілактики захворювань, Ресурсного центру Джона Хопкінса щодо коронавірусу, Європейського агенції з лікарських засобів (EMA) та Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA), для з'ясування актуальних даних у контексті серцево-судинних ускладнень при COVID-19.

Результати досліджень. Пошкодження міокарда при COVID-19 корелює з 51,2% рівнем летальності проти 4,5% у випадках без ушкодження серця. Ускладнення з боку серцево-судинної системи знаходять у 59% тих, хто не вижив. Будь-які супутні серцеві ускладнення погіршують надію на виживання пацієнтів із COVID-19. У 46% хворих на COVID-19 виявляють ехокардіографічні відхилення, включаючи ознаки інфаркту міокарда, міокардиту чи кардіоміопатії Такоубо. У 50% пацієнтів із COVID-19 виявляють патологічні зміни на ЕКГ, а 42% мають біль у грудях, серцебиття або задуху. В 75% випадків COVID-19 наявні патологічні зміни під час МР обстеження серця.

Висновки. Загалом вважається, що частота ускладнень з боку серцево-судинної системи внаслідок захворювання COVID-19 коливається від 7% до 64%. На сьогодні маємо лише обмежені дані про значення та важливість серцево-судинних ускладнень при COVID-19 у дітей. Немає жодних сумнівів, що госпіталізовані діти з COVID-19 повинні пройти ретельне обстеження серця та потребують довготривалий моніторинг для своєчасного виявлення та успішного лікування можливих серцево-судинних ускладнень, котрі можуть загрожувати життю. Поки що маємо обмежені відомості щодо варіанту вірусу SARS-CoV-2 Омикрон. Тому існує велика потреба у невідкладному проведенні досліджень, спрямованих на визначення загрози, яку несе даний варіант вірусу SARS-CoV-2, включаючи можливі фактори ризику появи серцево-судинних ускладнень, механізми їх прогресування та довготривалий прогноз, особливо у дітей.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, серцево-судинна система, міокардит, інфаркт міокарда, кардіоміопатія, аритмії, серцева недостатність, Омикрон.

Aim

In this up-to date review, potential mechanisms, incidence, and clinical manifestation for cardiac involvement in COVID-19 adult and pediatric patients is provided by performing a literature research to summarize the current knowledge about the potential cardiovascular involvement in COVID-19 in order to give a perspective on how to take care of them during the current pandemic situation.

Methods

An exhaustive literature review was conducted on major databases: PubMed, WHO COVID-19 Database, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) Database, Google Scholar, manual searches of leading medical journals, and a pre-print server, medRxiv. Multiple searches were performed using the search terms "COVID-19" or "SARS-CoV-2" were used in combination with "cardiovascular involvement" or "heart disease" "myocardial injury" or "myocarditis" or "cardiomyopathies" or «arrhythmia» or „heart failure“ or "multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)" or «thromboembolism" to identify articles published from January 1st, 2020 until December 15, 2021. The websites of World Health Organization, Centres for Disease control and Prevention, and the Johns Hopkins Coronavirus Resource Centre, European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) were reviewed to provide up to date numbers and infection control recommendations.

Reference lists from the articles were reviewed to identify additional pertinent articles. Retrieved manuscripts concerning the subject were reviewed by the authors, and the data were extracted using a standardized collection tool. For MIS-C temporally associated with COVID-19, multiple meta-analyses were conducted to summarize the pooled mean proportion of different cardiovascular variables in this population.

Introduction

This up-to-date review intends to provide the primary care physicians and pediatricians with concise knowledge of potential cardiovascular complications in COVID-19 patients to understand the disease course better and decide how to manage adult and pediatric patients. The aim is to ensure physicians are up to date on the cardiovascular complications that can arise from COVID-19 infection. Cardiovascular system seems to be one of the most common organ systems affected by COVID-19 [122]. The clinical features of heart involvement can vary from one individual to another [137]. In some patients it can be asymptomatic, while in others it can result in life-threatening heart and lung failure. Myocardial injury is an independent predictor of in-hospital mortality. The SARS-CoV-2 virus is known to cause myocardial injury in some individuals and, when present, is associated with a fourfold increased risk of mortality [35].

Myocardial injury was associated with a mortality rate of 51.2%, compared with



4.5% without cardiac injury, and was present in 59% of non-survivors [38]. Any associated cardiac complication is considered detrimental to the survival of COVID-19 patients. 46% of patients with COVID-19 had echocardiographic abnormalities including myocardial infarction, myocarditis, and Takotsubo cardiomyopathy (TCM) [82, 135]. Another study showed 50% of COVID-19 patients had electrocardiographic abnormalities, and 42% experienced chest pain, palpitations, or dyspnea. In the same study, 75% of cases in the same study had cardiac magnetic resonance (CMR) abnormalities. The overall incidence of cardiac injury caused by COVID-19 varies from 7-64%, depending on the parameter used, among hospitalized patients in various reports [38, 39, 75, 78, 126]. There is still scarce data about the role of cardiovascular involvement in COVID-19 in children.

Cardiovascular involvement of COVID-19 in adults

Myocardial injury

Analyses of prior coronavirus outbreaks and COVID-19 data suggest several potential mechanisms of COVID-19 myocardial injury. Acutely, SARS-CoV-2 may directly infect and damage cardiac cells, triggering severe cellular and organ-wide pathology and dysfunction, although fulminant myocarditis is relatively uncommon in COVID-19. Factors associated with myocardial injury include age, presence of comorbidities, ferritin and fibrinogen levels and kidney, liver or other organ dysfunction, especially kidney injury. Thus, optimisation of organ dysfunction is a key point in the treatment of COVID-19 with myocardial injury. Several theories have been put forward to explain the mechanism of myocardial injury including the complex interaction between hypoxaemia, ischaemia and the procoagulant state in the setting of pneumonia. The cytokine storm that results from uncontrolled viral infection can lead to acute coronary syndrome. Prior coronary disease leads to higher endothelial inflammation and can even cause plaque rupture. Viral infection can even activate the coagulation process and endanger the anticoagulant property of endothelium to form thrombus. Thus, by blocking the compromised cardiac blood flow, it further exacerbates the injury [138].

While the direct cardiovascular manifestations of COVID-19 detailed above stem from unique aspects of SARS-CoV2 virology and may be specific to coronaviruses, indirect pathological

mechanisms have been reported, including hypoxia-induced myocardial injury due to hypoxic respiratory failure and hypoxemia, small vessel ischemia due to microvascular injury and thrombosis, or acute RV failure due to pulmonary embolism or in situ pulmonary artery thrombosis. Cardiac injury may also stem from a dysfunctional immune response. Hypo- and hyper-immune responses may contribute to severity of COVID-19 disease. Systemic inflammatory responses or cytokine storm may lead to cell death and multiorgan dysfunction, and late autoimmune phenomena have been postulated to contribute to autonomic dysfunction. The remarkable variety of symptoms, clinical severity, and manifestations after SARS-CoV2 exposure underscores our limited understanding of the heterogeneity of immune dysfunction in COVID-19. A deeper understanding of the pathways that account for immune success or failure in COVID-19 would inform our understanding of the mechanisms that account for cardiovascular disease in more generalizable settings.

Clinical Evidence for Acute Myocardial Injury

The underlying mechanisms of cardiac injury are still not clearly understood, but it has been hypothesized that they are most likely multifactorial. Direct cardiotoxicity of SARS-CoV-2 can occur due to the ACE2 expression on myocardial cells and cardiac pericytes inducing capillary endothelial and microvascular dysfunction. Hypoxemia, as a consequence of lung involvement, can contribute to direct cardiac injury [25, 27].

Among hospitalized patients with COVID-19, evidence of acute cardiac compromise is common and includes acute heart failure (3%–33%), cardiogenic shock (9%–17%) [105], myocardial ischemia or infarction (0.9%–11%), ventricular dysfunction (left ventricular [10%–41%], right ventricular [33%–47%], biventricular [3%–15%]) [38, 61, 79], stress cardiomyopathy (2%–5.6%) [38, 61], arrhythmias (9%–17%) [126], venous thromboembolism (23%–27%) [63], and arterial thrombosis secondary to viral-mediated coagulopathy [74].

Pre-existing cardiovascular disease (coronary heart disease, heart failure, cerebrovascular disease), cardiovascular risk factors (male sex, older age, hypertension, diabetes), and other comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, and cancer) predispose patients with COVID-19 to more severe disease and mortality. The mortality rate is higher



among patients with vs without cardiac injury (42 [51.2%] vs 15 [4.5%]; $P < .001$). The mortality rate increased in association with the magnitude of the reference value of high-sensitivity troponin-I (hs-TnI). Multivariable adjusted Cox proportional hazard regression model showed a significantly higher risk of death in patients with cardiac injury than in those without cardiac injury [106].

Biomarker Evidence for Cardiac Injury

Elevation of cardiac biomarkers, particularly high-sensitivity cardiac troponins and/or creatinine kinase MB, is a marker of myocardial injury. Elevation of cardiac biomarkers is common in patients with COVID-19 infection. In a review of clinical studies with at least 100 COVID-19 patients, there was found that in 26 studies including 11,685 patients, the overall prevalence of acute myocardial injury ranged from 5% to 38% depending on the criteria used. The overall crude prevalence of acute myocardial injury was 21.4% (1961/9164) [15].

Biomarker evidence of cardiac injury is strongly associated with worse COVID-19 outcomes. Elevation of cardiac biomarkers, such as NT-proBNP, troponins, or D-dimer [98] predict poor clinical outcomes. In hospitalized patients with COVID-19, the prevalence of elevated high-sensitivity troponin-T (hs-TnT) is 20% to 30%. Elevated hs-TnT levels were rare in COVID-19 survivors with an uncomplicated course (1%–20%), common in severely ill patients (46%–100%), and nearly universal in the critically ill and nonsurvivors. Among 2736 hospitalized patients with COVID-19 in New York City, even small elevations of hs-TnI were associated with higher mortality [109]. Furthermore, the greater the hs-TnI elevation, the higher the mortality risk. Compared with those without hs-TnI elevation, patients with COVID-19 with hs-TnI elevation have higher risks of acute respiratory distress syndrome (58%–59% versus 12%–15%), need for mechanical ventilation (22%–60% vs 4%–10%), malignant arrhythmias (17% versus 2% VT/VF), and death (51%–95% versus 5%–27%) [107, 138].

Recent reports have demonstrated TCM as a complication of COVID-19. A review of the literature has yielded 10 cases of TCM in patients with COVID-19 [102]. 90% of the cases occurred in women with a mean age of 64.6 years. Apical involvement was the most common form TCM, which is induced by cytokine storm and elevated levels of cortisol and other stress-related hormones. TCM is previously known as a self-

limiting and benign cardiac manifestation, but it has been uncovered that TCM can be associated with fatal cardiac outcome due to cardiogenic shock and life-threatening arrhythmia [101, 125]. Vascular integrity is compromised by virus action and causes myocardial alteration. Treatment is still controversial. However, ACE inhibitors, beta-blockers and diuretics are used in the treatment of such patients [5].

Imaging Evidence for Myocardial Injury

Biomarker evidence of myocardial injury with associated echocardiographic abnormalities correlate with higher risk of in-hospital mortality. Echocardiographic abnormalities commonly reported in hospitalized patients with COVID-19 include right ventricular (RV) dysfunction (26.3%), LV wall motion abnormalities (23.7%), global LV dysfunction (18.4%), grade II or III diastolic dysfunction (13.2%), and pericardial effusion (7.2%) [48].

Abnormalities suggesting injury on cardiac magnetic resonance imaging (CMR) have also been reported commonly. CMR findings can indicate cardiac pathologies associated with COVID-19. In a systematic review comprising 199 patients from 34 acute or postrecovery CMR studies in patients with COVID-19 CMR diagnoses included myocarditis in 40.2%, myopericarditis in 1.5%, TCM in 1.5%, ischemia in 2.5%, and dual ischemic and nonischemic changes in 2.0%. Regional wall motion abnormalities were reported in 13/32 (40.6%) [87]. Additionally, perfusion and extracellular volume mapping abnormalities were described in 18/21 (85%) and 21/40 (52%) patients, respectively. In summary, the most common CMR diagnosis was myocarditis, and imaging findings included evidence of diffuse myocardial edema, and myocardial fibrosis.

Acute Cardiac Injury and Acute Coronary Syndrome

According to a cohort study on 416 patients with COVID-19, acute myocardial injury was found in 19.7% of patients during hospitalization, and it was an independent risk factor for in-hospital mortality [107]. A study on 187 patients with COVID-19 showed a significant increase in mortality during hospitalization in those who had elevated hs-TnI (37.5%), especially when combined with underlying CVD (69.44%). Patients with elevated troponins levels had more frequent malignant arrhythmias, and indications for mechanical ventilation [54]. In an early study from China that enrolled 101 cases, the acute myocardial injury was present in 15.8% of



COVID-19 patients who were older, with a higher prevalence of pre-existing cardiovascular disease [123, 127]. Because of the higher prevalence of myocardial injury than that of underlying CVD, it can be speculated that SARS-CoV-2 affects the cardiovascular system, not only through exacerbation of the pre-existing state but also directly causing myocardial inflammation due to extensive release of proinflammatory cytokines, which, in some cases, leads to fulminant myocarditis [60]. According to the current European Society of Cardiology Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease, during the COVID-19 pandemic admission and peak troponin appear to be predictors for outcomes in COVID-19 patients.

Although COVID-19 has a great potential to cause acute coronary syndrome (ACS) or exacerbate previous chronic conditions, there are reports from Italy, Spain, and the USA showing a significant reduction in hospitalization for ACS (40–48%), and also a reduction in percutaneous coronary intervention (38–40% for STEMI, 57% for diagnostic procedures) [10, 20, 33]. The report from Italy also showed a 26.5% reduction in STEMI admissions and a 65.4% reduction in NSTEMI admissions with a disproportionately greater decrease in STEMI reductions for women (41.2%), than for men (25.4%). The STEMI case fatality rate increased to 13.7% from 4.1% in 2019 and the rate of major complications increased to 18.8% from 10.4% in 2019. In central Germany, comparing lockdown in 2020 to 2019 cardiac death, pulmonary embolism, and stroke rose about 8%; however, fatal pulmonary embolism was about 11% higher [85]. Some of the reasons for this trend could be avoidance of medical facilities because of social distancing, concerns of contracting COVID-19 in healthcare settings, and less physical activity. Conversely, the rate of out-of-hospital cardiac arrest increased. A study from Italy showed a 58% increase in out-of-hospital cardiac arrest compared with the pre-COVID-19 period. The cumulative incidence of out-of-hospital cardiac arrest in 2020 was strongly associated with the cumulative incidence of COVID-19 [11]. Interestingly, there was a decrease of 15.6% in cardiopulmonary resuscitation from bystanders possibly showing the side effects of social distancing [12]. The even greater difference was found in a population-based cross-sectional study from New York City with the number undergoing resuscitation 3-fold higher during the 2020 COVID-19 period compared with the

non-COVID-19 period in 2019 [9]. Patients suffering an out-of-hospital cardiac arrest during 2020 were older, and more likely to have specific comorbidities, such as diabetes and hypertension. There was a significant increase in non-shockable presenting rhythms and a substantial reduction in return of spontaneous circulation [2, 67].

Cardiogenic shock due to cardiac tamponade, acute decompensated heart failure, acute myocardial infarction and fulminant myocarditis can be observed. Haemodynamic assessment including right heart catheterisation is very important in the recognition of cardiogenic shock [3, 45]. Cardiac catheterisation is both therapeutic and diagnostic in cardiogenic shock following acute myocardial infarction in COVID-19 patients [104].

In COVID-19, viral myocarditis is a common and important cause of myocardial injury and presents similarly to myocardial infarction with a rise of cardiac biomarkers, cardiomyopathy features on echocardiography and normal coronary arteries. Diagnosis of viral myocarditis is most commonly a clinical one but may require endomyocardial biopsy (EMB) and histopathological examination. The largest study to date regarding acute myocarditis in COVID-19 is a systematic review of 38 reported cases which does not reflect the true incidence of myocarditis in COVID-19. It is a challenge to differentiate between myocardial injury in severe/critical COVID-19 and acute myocarditis, especially because of the lacking availability of diagnostic procedures, such as EMB or CMR, during the COVID-19 pandemic [23].

The possible mechanism of myocardial damage is the pathway via ACE2 receptors and a hyperimmune response. Early studies from China reported five cases of myocardial damage resulting in circulatory failure as a possible consequence of fulminant myocarditis, although the diagnosis of myocarditis was not confirmed [99]. Sala *et al.* [101] report the first direct evidence of myocardial inflammation by EMB in a COVID-19 patient. EMB revealed diffuse T-lymphocytic inflammatory infiltrates with significant interstitial oedema and limited focal necrosis

Suspicion of acute myocarditis should be raised when the levels of troponins do not correlate with the hyperinflammatory state. High levels of hs-TnT and NT-proBNP accompanied with a generalized increase in inflammatory markers are a sign of multiorgan failure rather than acute myocarditis [58]. There are no pathognomonic



electrocardiographic (ECG) changes in COVID-19 myocarditis. The most common ECG changes in COVID-19 are ST-segment abnormalities (40%), followed by cardiac arrhythmias (38%) including sinus tachycardia, sinus bradycardia, conduction blocks, atrial premature complex, atrial tachycardia, atrial fibrillation, and ventricular premature complex [71].

Echocardiographic features of COVID-19 myocarditis are global and regional hypokinesia with a decreased left ventricular ejection fraction, and an increase in wall thickness suggesting edema. Right ventricular strain was decreased in patients with poor outcomes and left ventricular strain was decreased regardless of outcome [16]. Right ventricular strain measurements may be important for risk stratification and prognosis [32]. Further studies are needed to confirm these findings. A normal echocardiographic exam is possible, especially in the early stages. CMR imaging can show hypokinesia, left ventricular dysfunction and pericardial effusion [87].

In a cohort study including 39 consecutive autopsy cases from patients positive for SARS-CoV-2, the virus RNA was confirmed in 24 of 39 patients (61.5%). None of the patients in the study were diagnosed with fulminant myocarditis, and there were no massive cell infiltrates or necrosis [73]. A study including 104 EMB of patients with suspected myocarditis or unexplained heart failure detected SARS-CoV-2 genome in 5 cases, and only 2 of them met the Dallas criteria for myocarditis [40]. In an international multicentre study assessing cardiac tissue from the autopsies of 21 COVID-19 patients, lymphocytic myocarditis was present in 3 (14%) and increased interstitial macrophage infiltration was present in 18 (86%) of the cases [14]. There is still not enough evidence supporting the direct destruction of cardiomyocytes through virus-mediated lysis. Other mechanisms involving direct entry of the virus into endothelial cells in the heart or hyperactivation of the immune system have been proposed. Some authors suggest EMB should not be routinely performed due to scarce evidence of histological evidence typical for myocarditis, and actual virus RNA in cardiac tissue together with unclear therapeutic implications [65].

In Israel, 62 cases of myocarditis were reported after COVID vaccine administration in five million individuals [118]. In most cases these occurred after the second dose of mRNA vaccines [116]. Young men are more affected, with two deaths in total. Fourteen cases of myocarditis

were also reported in the United States Defense Department after administration of Pfizer-BioNTech and Moderna vaccines [36, 68, 117].

Arrhythmias

Mechanisms for arrhythmogenicity in COVID-19 infection include altered intercellular signalling, ion channel dysfunction, electrophysiological and structural remodelling due to interstitial edema and cardiac fibrosis resulting in repolarization abnormalities and action potential conduction abnormalities [105, 117]. A recently published study compared COVID-19 ICU patients with ICU patients who were COVID-19 negative and showed that atrial tachyarrhythmia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19 [31]. The incidence of arrhythmias has been associated with disease severity. According to a study from Wuhan, China, patients with severe/critical COVID-19 had more atrial arrhythmias compared with those with non-severe symptoms. When they compared COVID-19 ICU patients with patients who were admitted to the ICU due to bacterial pneumonia in the pre-COVID era, those with COVID-19 had higher total, mean, and minimum heart rates, and no significant difference in the incidence of arrhythmias, including premature atrial/ventricular contractions, atrial fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia, and atrioventricular block [56]. Studies from China, the USA and Europe showed that non-specific arrhythmia was the most common in COVID-19 patients. To be more precise, the overall incidence was about 17%, non-specific arrhythmia were 12%, atrial fibrillation 8%, conduction abnormalities 11%, premature contractions 9% and about 3% ventricular tachycardia/fibrillation [72].

Cardiac arrhythmias are frequent and may remain even after recovery from COVID-19. Arrhythmias such as AF, ventricular tachycardia and supraventricular tachycardia and complete heart block can appear in any phase of the disease (infective, recovery or post-recovery phase) and individualised care seems to be the best approach for these patients [34].

In a study of 1053 hospitalized patients followed for a median of 7 days on telemetry, arrhythmia was reported in 25.6% of patients [90]. The presence of arrhythmias correlated with disease severity, elevated markers of myocardial injury, inflammation, and fibrinolysis and was independently associated with 30-day mortality. Very similar results were recently reported in



a large multicentre Italian study with 21.7% incidence of sustained tachyarrhythmias in 414 hospitalized patients [100]. Based on these studies, it seems that tachyarrhythmias are a marker of COVID-19 severity occurring more frequently in patients with more severe disease and are associated with higher mortality.

In general, the acute treatment of arrhythmias should not be significantly different from their management in non-COVID-19 patients and should be in line with the current ESC, European Heart Rhythm Association and related guidelines [19, 21, 22].

Another mechanism of arrhythmias in COVID-19 is multi-drug usage and their interactions. The pro-arrhythmic state - dysfunction and altered drug clearance also increases arrhythmogenicity. Additionally, some drugs used for treatment for viral replication prolong the QT interval [88]. Thus, torsades de pointes may occur in susceptible patients treated with chloroquine/hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, macrolides (especially azithromycin) and fluoroquinolones. The latter two drugs are commonly used to treat bacterial superinfections in COVID-19 patients. Also, several of these patients have additional risk factors such as prior heart diseases, electrolyte abnormalities and usage of other QT-prolonging drugs such as anti-emetics, proton pump inhibitors, sedatives [64]. Patients with COVID-19 receiving those agents should be closely monitored, especially when combining more agents at a time or having congenital long QT, electrolyte imbalances, pre-existing heart disease, and renal or hepatic dysfunction [83].

The most common arrhythmias in COVID-19-affected individuals are atrial arrhythmias which can be found in up to 17.7% of mechanically ventilated patients. The cause of death in most of these patients is asystole or pulseless electrical activity secondary to pulmonary embolus or lung failure [94]. AF is a poor prognostic factor in those with acute respiratory illness. For rate control, diltiazem is preferred in COVID-19 patients as beta-blockers may precipitate bronchospasm in respiratory disease [34].

A global survey of a total of 1197 electrophysiology professionals from 76 countries and 6 continents reported atrial fibrillation as the most common tachyarrhythmia in COVID-19 patients (in 21% of the reports), and severe sinus bradycardia and complete heart block as the most common bradyarrhythmias (in 8% and 5.9% of the reports, respectively). Regarding life-threatening

arrhythmias, ventricular tachycardia/ventricular fibrillation arrest and pulseless electrical activity were reported by 4.8% and 5.6% of respondents, respectively [50].

A higher incidence of out-of-hospital cardiac arrest has been noted in patients suspected of or with a confirmed diagnosis of COVID-19 [24]. Even in patients on whom emergency personnel attempted resuscitation, out-of-hospital cardiac arrest occurred at 14.9% points more in 2020 as compared to 2019 [46]. In Paris, France, the rise of cardiac arrest was partly attributed to COVID-19 infection and indirectly related to lockdown and health care services-related adjustments [80]. When the number of COVID-19 cases peaked in New York City, a three-fold higher number of out-of-hospital cardiac arrest underwent resuscitation compared to the same period in 2019 and most were older, more likely to have specific comorbidities [2, 67].

Postrecovery cardiac involvement

The potential for long-term cardiac sequelae of COVID-19-associated myocardial injury has been highlighted by CMR studies in recovered patients with evidence of myocardial fibrosis or myocarditis reported in 9% to 78% of patients recovered from acute COVID-19. Among 100 post-COVID-19 patients who underwent CMR 2 to 3 months after the diagnosis, cardiac involvement was reported in 78% with evidence of ongoing inflammation in 60%. On the day of imaging, 71% had elevated hs-TnT. Cardiac symptoms were common and included atypical chest pain (17%), palpitations (20%), and dyspnea and exhaustion (36%). Recovered patients had lower left ventricular ejection fraction and higher left ventricle volumes compared with risk factor-matched controls. In 3 patients with severe CMR findings, endomyocardial biopsy revealed active lymphocytic infiltration but without detectable viral genome [95].

CMR findings were also reported in 26 patients who had recovered from COVID-19 but with cardiac symptoms after discharge, including chest pain, palpitations, or chest distress [59].

Such CMR findings of myocarditis and myocardial fibrosis raise concerns regarding potential long-term cardiac sequelae, including increased risk for heart failure and arrhythmias based on prior experience with myocarditis. The presence of myocarditis often implies myocardial necrosis in addition to myocardial edema and has previously been associated with adverse outcomes in multiple non-COVID related myocarditis CMR



studies [51, 110]. This risk has been shown to be further modulated by left ventricle dysfunction [6] and persistent of myocardial edema [7]. At this time, the actual risk of complication in patients with abnormal CMR findings remains undefined, whether it's due to capillaritis, microthrombi, or endothelial dysfunction secondary to a systemic inflammatory response, or histologically defined myocarditis remains undiscerned [98, 105].

Heart failure

Approximately a quarter of hospitalised COVID-19 individuals were diagnosed with new-onset heart failure, especially in intensive care admissions (one third of admissions) [8, 138]. An increase in natriuretic peptides is indicative of a worse prognosis. Heart failure in COVID-19 can be the consequence of myocardial injury, acute coronary syndrome, acute myocarditis, and arrhythmias [139]. Moreover, heart failure can be caused by deterioration of pre-existing myocardial dysfunction or unmasking of subclinical heart failure in individuals with underlying risk factors. It is a relatively common complication noted in 49% of patients who had severe/critical COVID-19 [26]. Similarly, in a retrospective, multicentre cohort study including 191 COVID-19 hospitalized patients, heart failure was developed in 23% of patients, 52% of non-survivors and 12% of survivors [138]. It seems that in COVID-19 heart failure with preserved ejection fraction is more common than heart failure with reduced ejection fraction, both in the acute phase and chronic recovery phase [44]. Echocardiography study showed that in COVID-19 left ventricular systolic function is preserved in the majority of the patients (90%). Right ventricular abnormalities (dilatation and dysfunction) were found in 39%, and left ventricular diastolic dysfunction in 16% of patients [112].

NT-proBNP is a biomarker of hemodynamic myocardial stress and heart failure. It is frequently elevated among patients with severe/critical COVID-19, and according to some authors related to poor prognosis and increased mortality [54].

Current European Society of Cardiology Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 pandemic suggests a careful interpretation of NT-proBNP levels. They should be seen as the combination of the presence or extent of pre-existing cardiac disease and/or the acute hemodynamic stress related to COVID-19. It should also be taken into account that NT-proBNP levels can be associated with the right ventricular hemodynamic stress, especially

in the setting of venous thromboembolism VTE [41]. The increased risk of venous thromboembolism poses a considerable challenge to caring for 31% - 40% of critically ill COVID-19 patients [66, 126]. Disseminated intravascular coagulation occurred in 71.4% of patients who died of severe COVID-19. These patients had high venous thromboembolism rates, elevated d-dimer levels, high fibrinogen levels, low antithrombin levels, and pulmonary congestion with microvascular thrombosis and occlusion [126]. The hypercoagulable changes of microthrombi are noted in pulmonary capillary vessels, and are thought to represent megakaryocytes' overexpression and platelet adhesion. Thus, current recommendations are favoring platelet inhibitors. In Italy, anti-platelet therapy including acetylsalicylic acid, clopidogrel, tirofiban, and fondaparinux showed effective in improving hypoxemia and successful in weaning ventilator in COVID-19 patients with severe respiratory failure, bilateral pulmonary infiltrates and elevated/upper limit of normal levels of d-dimer [89, 121, 124]. A lower 28-day mortality level from heparin use than non-users in COVID-19 patients with a d-dimer more than 6 times the upper limit of normal (32.8% vs 52.4%, $p = 0.017$) have been reported [53, 115].

Diagnostic approach for the cardiovascular complications of COVID-19

According to ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 pandemic [41], the levels of troponins and NT-proBNP correlate with disease severity and mortality but should be interpreted as quantitative variables. Mild elevations (<2–3 times the times the upper limit of normal) should be seen as a consequence of pre-existing cardiac disease, acute injury or stress related to COVID-19, and do not require any additional workup or treatment if there are no symptoms such as chest pain or ECG changes. Pre-test probability assessment and serial measurements of D-dimers may be useful in the selection of patients who would benefit from the use of higher than prophylactic doses of anticoagulation. Routine measurements of troponins and BNP/NT-proBNP are discouraged [41]. NT-proBNP as a biomarker of hemodynamic myocardial stress is more often elevated in COVID-19 patients with a cardiac injury who have a higher risk of in-hospital mortality [107].

There are no specific ECG characteristics in COVID-19 patients that were found so. Because of that, the ECG diagnostic criteria for cardiac conditions should be the same in COVID-19



patients and the general population. Atrial fibrillation is the most common tachyarrhythmia. Severe sinus bradycardia and complete heart block are the most common bradyarrhythmias. Monitoring-higher risk for prolonged QT and torsades de pointes when on COVID-19 drug therapy [19]. According to a study from Wuhan, China, the most common ECG features found in COVID-19 patients were ST-T abnormalities (40%) and arrhythmias (38%) [13, 29]. They were also associated with increased odds of ICU admission [71].

Transthoracic echocardiography (TTE) is the most used imaging modality for cardiac evaluation in COVID-19 as it can be easily performed at the patient's bedside, providing information about cardiac structure and function [49, 91]. One survey showed that the most common indications for TTE among 1216 examined COVID-19 patients were suspected heart failure, cardiac biomarker elevation and right-sided heart failure [38]. An abnormal finding on TTE together with myocardial injury, rather than the myocardial injury alone, is associated with higher mortality [120]. Among patients with biomarker evidence of myocardial injury and COVID-19 who underwent TTE, cardiac structural abnormalities were present in nearly two-thirds of patients with myocardial injury. Myocardial injury was associated with increased in-hospital mortality particularly if echocardiographic abnormalities were present. According to a study that included 120 COVID-19 patients right ventricular longitudinal strain is a strong predictor of higher mortality in patients with COVID-19 [70]. In addition to that, right ventricular ejection fraction measured by three-dimensional echocardiography showed an even higher predictive value over standard RV function parameters and RV free wall longitudinal strain that may help to identify patients at higher mortality risk [69, 70].

The role of computed tomography (CT) in COVID-19 patients is important, especially for evaluation and progression of lung pathology but can also be useful in helping differentiate COVID-19 pneumonia and acute decompensated heart failure [49, 139]. Cardiac CT should be used to rule out cardiac thrombus and in acute chest pain to rule out obstructive coronary disease and in cases of left ventricle dysfunction. CT-pulmonary angiography enables detection of pulmonary embolism, a common finding in COVID-19 infection with incidence ranging from 2.6 to 24% according to some studies. Cardiac

CT angiography may be used instead of TEE for the exclusion of left atrial appendage thrombus, evaluation of endocarditis and paravalvular complications. Coronary CT angiography can be an alternative to invasive coronary angiography [108].

CMR imaging is a very sensitive tool for identifying COVID-19-related myocardial injury, but also for detection of post-COVID-related long-term cardiovascular consequences [49, 59]. CMR can help distinguish between ischemic and non-ischemic myocardial injury and is useful for the diagnosis of myocarditis showing myocardial edema with late gadolinium enhancement, inflammation, and fibrosis. The most common diagnosis made by CMR in COVID-19 patients was myocarditis (40%). On the other hand, approximately 20% of patients with "cardiac" symptoms had a normal CMR [87]. Another study showed that 78% of recently recovered COVID-19 patients had abnormalities on CMR, and 60% had evidence of myocardial inflammation, even in asymptomatic patients, indicating the need for investigation of possible long-term cardiovascular consequences of COVID-19 [59, 95]. A similar study reported evidence of myocardial inflammation or prior myocardial injury on CMR after either asymptomatic or mildly symptomatic COVID-19 in competitive athletes [30, 96]. Therefore, CMR can be potentially used for making exercise recommendations post-COVID-19 [49, 111].

Nuclear imaging requires longer acquisition times and exposure of both patients and health care providers. The use of positron-emission tomography can be an alternative to TEE for patients with suspected endocarditis of prosthetic valves or intracardiac devices [41, 49].

Exercise testing is discouraged in the COVID-19 pandemic because of its serious limitations such as wearing a mask during the performance. Still, it remains the method of choice for the indication to heart transplantation in patients with heart failure and for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction [109].

Cardiovascular complications of COVID-19 in pediatric population

Although respiratory illness is the dominant clinical manifestation of COVID-19, cardiovascular issues are emerging as one of the most significant complications of SARS-CoV-2 infection in pediatric patients. As described above, patients with pre-existing cardiovascular diseases and with PMIS accounted respectively for 18%



and 12% of pediatric deaths associated with COVID-19. Remarkably, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) has approximately a ten-fold mortality rate regarding the rest of pediatric COVID-19 cases. These data indicate that prognosis is worse when the cardiovascular system is impaired during SARS-CoV-2 infection in children.

The Chinese Center for Disease Control reported that <1% of the patients with COVID-19 were under the age of 10 years [132]. In another large pediatric-only cohort in China, authors reported that children tend to have a less severe form of COVID-19 with the majority presenting with mild symptoms. However, infants with COVID-19 were in a critical condition compared to older children [136]. The reason behind milder disease presentation in children is not yet clear. Some theories support the notion that children have a less functional ACE2 receptor compared to adults; thus, the infectivity of the virus is decreased. Another theory argues that children have higher levels of ACE2 which in its turn reduces angiotensin II plasma levels. Angiotensin II is recognized to correlate strongly with the clinical course of COVID-19 disease [114]. Indeed, children infected with COVID-19 have low hospital admission rates and an estimated mortality rate of less than 5% [76]. However, a minority of children tend to exhibit serious disease manifestations, especially cardiovascular injury.

MIS-C was reported as a new combination of atypical Kawasaki disease and toxic shock syndrome with multiorgan involvement under the umbrella of severe COVID-19. Later, the WHO and the United States Center for Disease Control and Prevention set criteria for diagnosis with overlapping features [128]. The pathophysiology involves a sequela of events. The first one is denoted by acute necrotizing arteritis characterized by neutrophils infiltrating the vessel walls. This is followed by the formation of an aneurysm within the coronary artery. Macrophages and T cell lymphocytes infiltrate the damaged vessel wall to begin a chronic form of vasculitis. Over the years, myofibroblast proliferation leads to coronary artery stenosis. In the early acute phase, myocardial edema can develop leading to myocarditis before evidence of an aneurysm. A transient left ventricular dysfunction may occur and lead to cardiovascular shock in some patients [57]. MIS-C affects mostly previously healthy school-aged children and adolescents presenting with Kawasaki disease-like features and multiple

organ failure with a focus on the heart, accounting for most cases of pediatric COVID-19 mortality. They frequently presented cardiogenic shock (53%), ECG alterations (27%), myocardial dysfunction (52%), and coronary artery dilation (15%). Most cases required pediatric intensive care unit admission (75%) and inotropic support (57%), with the rare need for extracorporeal membrane oxygenation (4%). Almost all of these children wholly recovered in a few days, although rare deaths have been reported (2%) [1].

Patients who develop MIS-C amidst their SARS-CoV-2 infection are usually older than patients who develop Kawasaki disease alone with the median age being 9 years in the former. The presentation tends to begin around 4–6 weeks after contracting the virus, and they are usually PCR-negative. They commonly report fever and a spectrum of respiratory symptoms ranging from cough to dyspnea. 70% of patients with MIS-C also report gastrointestinal symptoms such as abdominal pain and diarrhea. Other signs and symptoms that are related to the Kawasaki-like features are rash, fissured lips, and conjunctivitis. The cardiac abnormalities common in MIS-C are arrhythmia, conduction abnormalities, ventricular dysfunction, coronary artery dilatation or aneurysm, and pericarditis. According to multiple reports, the most common cardiac abnormality is left ventricle dysfunction manifested by a depressed ejection fraction. While most patients are managed with inotropic support, a large cohort study revealed that around a third of the pediatric patients presenting with MIS-C required extracorporeal membrane oxygenation [4]. In a large case series, the majority of patients required inotropes but all of them recovered their left ventricle function within a median of 2 days [52]. In another large pediatric-exclusive study including patients who developed MIS-C, the authors reported that 80% of them had cardiac involvement. The majority had elevated cardiac biomarkers (73%), and 8% developed coronary artery aneurysms [42]. Patients with MIS-C may develop coronary artery abnormalities such as dilatations and aneurysms. Reports have demonstrated an array of descriptions ranging from small aneurysms to giant ones. While it has been hypothesized that a mechanism similar to that observed in Kawasaki disease occurs with MIS-C, the true pathophysiology behind coronary artery abnormalities has not been elucidated yet [28].

In addition to coronary artery abnormalities, the second most common cardiac abnormality



in MIS-C is arrhythmia. First-degree heart block is the most common presentation of arrhythmia. It has been commonly reported in children presenting with left ventricle dysfunction. Electrocardiogram reveals QT prolongation, ST-segment changes, or T-wave abnormalities [93]. Laboratory workup reveals elevated troponin, NT-proBNP, D-dimer, and inflammatory markers such as ferritin, erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. A complete blood count reveals neutrophilia, lymphopenia, and thrombocytopenia [4]. Chest X-ray displays cardiomegaly with possible hilar and mediastinal abnormalities. More than 50% of these patients will have a degree of left ventricular dysfunction or failure noted on echocardiography. Global or wall hypokinesia has been documented as well. While right ventricular function is preserved in all patients, pericardial effusion is present in the minority of patients [37, 62]. The natural course of MIS-C is not yet known. Ventricular dysfunction tends to improve over time [17]. More studies are needed to elucidate the long-term manifestations of MIS-C. Kawasaki disease is associated with left ventricular systolic dysfunction in 20% of patients, coronary artery dilation in 29%, and mitral regurgitation in 27%, suggesting shared mechanisms between Kawasaki disease, cardiac complications and abnormalities, and myocarditis. Despite having a milder clinical course, children should be monitored for cardiac complications and, upon presenting with any Kawasaki-like disease, should be tested for COVID-19 [93].

The incidence of myocarditis is currently unknown in patients with COVID-19, as the evidence in the literature is limited to case reports [18, 45, 77]. In a cohort with small sample size, cardiac MRI performed at a median of 71 days after the SARS-CoV-2 infection revealed myocarditis in 80% of the patients [52, 57, 95]. In the pediatric population, myocardial dysfunction has also been described. In a large prospective study in France, more than half of the children enrolled had evidence of myocarditis with depressed ejection fraction and elevated inflammatory and cardiac biomarkers. There was evidence of pericardial effusion as well. Echocardiographic findings include a large left ventricular volume, left ventricular diastolic dysfunction, and low left ventricular ejection fraction. MRI findings often include a late gadolinium enhancement, and pericardial enhancement [95]. In a large pediatric cohort study, myocarditis was noted in 71% of the admitted patients [119]. This suggests that SARS-

CoV-2 induces myocarditis, myocardial ischemia, and heart failure in a significant proportion of the infected patients.

The severe systemic inflammation in COVID-19 can precipitate cardiotoxicity and lead to cardiovascular dysfunction. The incidence of cardiomyopathy was reported to reach 33% in patients infected with the virus [114]. In a large cohort, up to 10% of patients hospitalized for COVID-19 were reported to have tricuspid, aortic, or mitral regurgitation leading to hemodynamic changes [134]. Moreover, cardiac dysfunction was reported in 41.2% of patients hospitalized for COVID-19 in a large cohort study. While less commonly reported in the pediatric population, in several cohort studies, the authors reported the presence of left ventricular dysfunction in patients under the age of 20 years. Left ventricular dilatation, trace mitral regurgitation, and hypokinesia of the inferior left ventricular wall were particularly reported in these patients [47, 103].

There are different types of arrhythmias described in the setting COVID-19 infection in children. The long list includes but not limited to sinus tachycardia, atrial arrhythmia, first-degree atrioventricular block, nonsustained ventricular tachycardia and fibrillation, premature atrial and ventricular beats, and incomplete right bundle branch blocks [87, 113, 133]. The estimated incidence rate of arrhythmia in COVID-19 patients is around 17% [133]. The Heart Rhythm Society has recently pointed out that in addition to the direct myocardial injury and ensuing arrhythmia, electrolyte disturbances are quite common and can induce arrhythmias themselves. Despite these hypotheses, the exact mechanism behind the initiation of any kind of arrhythmia in the setting of COVID-19 infection is still unclear. In another large cohort, atrioventricular block occurred in 28.7% of adult patients hospitalized for COVID-19. Sinus tachycardia was reported in 19.6%. In general, arrhythmia was reported in more than 50% of the patients in one cohort [133]. On the other hand, in a larger case series, only 16.7% of the hospitalized patients developed arrhythmia [55]. In a more recent large prospective study, pediatric SARS-CoV-2 positive patients had an incidence rate of arrhythmias of 12% [42].

Heart failure in pediatric patients commonly presents with tachycardia, which later leads to impaired diastolic filling and subsequent systolic and diastolic dysfunction. Eventually, mortality increases when patients present with



hypotension and heart failure [97]. A large cohort study reported that up to 7% of patients with SARS-CoV-2 had an element of left ventricular diastolic dysfunction with ensuing low cardiac output. On the other hand, in this same cohort, left ventricular systolic dysfunction was reported in more >50% of patients [134].

In one of the largest cohort studies in China limited to the pediatric population, 13 out of the 2135 patients who tested positive for SARS-CoV-2 had cardiac involvement [136]. Depressed ejection fraction is reported in most studies that assessed the cardiac function of the involved children. An ejection fraction as low as 10% was reported in one of the prospective studies in France [119]. In a large prospective study in pediatric patients with SARS-CoV-2, the authors reported that severe heart failure with ejection fraction <30% was present in 5% of the patients. Moreover, while the majority had an ejection fraction above 55%, ejection fraction declined to 30%–55% in a third of the children [42]. Another large prospective cohort study reported a degree of heart failure in the pediatric population. The mean of the left ventricular ejection fraction was found to be between 10 and 57%, with a median of 38% [119]. This suggests that SARS-CoV-2 may result in both diastolic and systolic myocardial failure not only in adults but also in pediatric patients.

After the initial signals from Israel, European Medicines Agency (EMA) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) alerted on the risk of pericarditis and/or myocarditis with mRNA COVID-19 vaccines [36, 92]. In August 2021, the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) published data suggesting a higher rate of vaccination-related myocarditis in young men, but no stratification was made on adolescent age group [130]. Recently, two observational studies from Israel estimated the incidence of myocarditis around 0.64 and 1.42 per 100,000 persons after the first dose of Tozinameran (Pfizer-BioNTech BNT162b2) and 3.83 per 100,000 after the second dose [81, 131]. The risk difference between the first and second doses of Tozinameran (Pfizer-BioNTech BNT162b2) was evaluated to 1.76 per 100,000 persons, with a great difference among boys between 16 and 19 years. Among these cases, patients were mostly boys (205, 85%) and with a mean 15.8 ± 1.4 age of years. Most of reports were serious (229, 95%) including 191 (79%) leading to hospitalization. The evolution was fatal in only one case. Reports of pericarditis and/or myocarditis came mostly from Germany (59; 24

%), followed by France (40, 17 %) and Italy (24; 10%) and from physicians in 150 cases (62%). The most frequent co-reported symptoms were chest pain, pyrexia or dyspnea. The time onset was 4 days for dose 1 and 3 days for dose 2 (3 days for NA). Recently published retrospectively collected data from 26 centres across the USA and Canada on patients <21 years-old presenting with suspected myocarditis within 30 days of COVID-19 vaccination revealed a mild clinical course of it with rapid resolution of symptoms. Abnormal findings on cardiac MRI were frequent. Future studies should evaluate risk factors, mechanisms, and long-term outcomes [116, 130].

Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic?

On November 25, 2021, about 23 months since the first reported case of COVID-19 and after a global estimated 260 million cases and 5,2 million deaths, a new SARS-CoV-2 variant of concern, Omicron [129], was reported. The principal concerns about Omicron include whether it is more infectious or severe than other variants and whether it can circumvent vaccine protection. The impact of Omicron variant on transmissibility is a concern. If the overlapping omicron mutations maintain their known effects, then higher transmissibility is expected. Although omicron is likely to be highly transmissible, it is not yet clear whether it has greater transmissibility than delta variant.

We await knowledge of how Omicron variant will impact clinical presentation. At this stage, the available data from clinicians at the front lines in South Africa suggest that patients with Omicron are younger people with a clinical presentation similar to that of past variants [84]. Although no alarming clinical concerns have been raised thus far, this information should be treated with caution given that severe COVID-19 cases typically present several weeks after the initial symptoms associated with mild disease, including hearing involving. In terms of diagnostics, the Omicron variant is detectable on widely used PCR platforms in South Africa. There is no reason to believe that current COVID-19 treatment protocols and therapeutics would no longer be effective, with the possible exception of monoclonal antibodies, for which data on the omicron variant's susceptibility are not yet available. Importantly, existing public health prevention measures (mask wearing, physical distancing, avoidance of enclosed spaces, outdoor preference, and hand hygiene) that have



remained effective against past variants should be just as effective against the Omicron variant. The question of an increase or decrease in the severity of COVID-19 arises with each new variant. It is common to hear some say, before any published data, that the new variant will lead to less severe cases while others say that it will lead to more severe cases, especially in children [43].

Data released on December 10, 2021, showed that vaccine efficacy against symptomatic infection was substantially reduced against Omicron with just two doses, but a third dose boosted protection up to over 70%. In an analysis of 581 people with confirmed Omicron, two doses of AstraZeneca or Pfizer-BioNTech, vaccines provided much lower levels of protection against symptomatic infection compared with what they provide against Delta. However, when boosted with a dose of Pfizer vaccine, there was around 70% protection against symptomatic infection for people who initially received AstraZeneca, and around 75% protection for those who received Pfizer-BioNTech [140].

Conclusions

It is known that SARS-CoV-2 viral infection may involve the heart, inducing myocardial inflammation or other cardiovascular complications, testified by an increase in cardiac enzymes, as well as a structural and functional damage. Studies confirm that also SARS-CoV-2 can cause direct or indirect myocardial injury, myocarditis, cardiomyopathies, heart arrhythmias, congestive heart failure, cardiogenic shock etc. The higher

the levels of cardiac enzymes and troponin, the higher the coronavirus mortality.

Although the specific mechanisms are still a matter of concerns, an abnormal immune system response is likely to be the underlying cause of myocardial injury during coronavirus infection. The pandemic spread of the virus and its rapid modification suggests that potential cardiac involvement should be identified early in view of a prompt diagnosis capable of improving patients' outcome. In this respect, imaging - in particular echocardiography with advanced tool — speckle tracking imaging, and cardiac MRI play a crucial role. According to the International Guidelines, the involvement of a Heart Team made up of Radiologists and Cardiologists is critical in releasing a timely diagnosis, whose accuracy may help to save many lives threatened by such an aggressive disease. There is still limited data about the role of cardiovascular involvement in COVID-19 in children. Based on our review, children (previously healthy or with pre-existing heart disease) with acute COVID-19 requiring hospital admission should undergo a cardiac workup and close cardiovascular monitoring to identify and treat timely life-threatening cardiac complications.

To date, we have few data on the Omicron variant and studies must be quickly carried out to better define the threat that this variant represents, including risk factors, mechanisms, and long-term outcomes of cardiovascular involvement, especially in children.

Зі списком літератури, використаної при написанні статті, можна ознайомитися в редакції журналу.

Отримано 02.09.2022 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx).

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (абревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the Vancouver style, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.