

ЗАСНОВНИК:

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами

FOUNDER:

State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department

Головний редактор – Дячук Д.Д.

Заступник головного редактора – Ященко Ю.Б.

Провідний редактор – Грішин В.Б.

Відповідальний секретар – Кондратюк Н.Ю.

Chief Editor – Diachuk D.D.

Deputy Editor-in-Chief – Yaschenko Yu.B.

Leading editors – Grishin V.B.

Responsible secretary – Kondratyuk N.Yu.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бевзенко Т.Б. (Україна)	Кобиляк Н.М. (Україна)
Буряк О.Г. (Україна)	Курик О.Г. (Україна)
Вежновець Т.А. (Україна)	Мельник В.С. (Україна)
Вітовська О.П. (Україна)	Павлюкович Н.Д. (Україна)
Гандзюк В.А. (Україна)	Гладкевич А.В. (Нідерланди)
Грузева Т.С. (Україна)	Снежицький В.О. (Республіка Білорусь)
Головко С.В. (Україна)	
Зюков О.Л. (Україна)	

EDITORIAL BOARD

Bevzenko T.B. (Ukraine)	Kobilyak N.M. (Ukraine)
Buryak O.G. (Ukraine)	Kurik O.G. (Ukraine)
Vezhnovets T.A. (Ukraine)	Melnik V.S. (Ukraine)
Vitovs'ka O.P. (Ukraine)	Pavlyukovich N.D. (Ukraine)
Gandzyuk V.A. (Ukraine)	Gladkevich A.V. (Netherlands)
Gruzeva T.S. (Ukraine)	Snezhitsky V.O. (Republic of Belarus)
Golovko S.V. (Ukraine)	
Zyukov O.L. (Ukraine)	

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Голова редакційної ради *Дячук Д. Д.*

Вдовиченко Ю.П. (Київ)	Нетьяженко В.З. (Київ)
Гриценко В.І. (Київ)	Пархоменко О.М. (Київ)
Грузева Т.С. (Київ)	Страфун С.С. (Київ)
Коваленко В.М. (Київ)	Усенко О.Ю. (Київ)
Князевич В.М. (Київ)	Файнзільберг Л.С. (Київ)
Кузнецова С.М. (Київ)	Ященко Ю.Б. (Київ)
Лазоришинець В.В. (Київ)	Геринг Евальд (Німеччина)

EDITORIAL COUNCIL

Chairman of the editorial board *Diachuk D. D.*

Vdovichenko Yu.P. (Kyiv)	Netyazhenko V.Z. (Kyiv)
Gritsenko V.I. (Kyiv)	Parkhomenko O.M. (Kyiv)
Gruzeva T.S. (Kyiv)	Strafun S.S. (Kyiv)
Kovalenko V.M. (Kyiv)	Usenko O.Yu. (Kyiv)
Knyazevich V.M. (Kyiv)	Fainzilberg L.S. (Kyiv)
Kuznetsova S.M. (Kyiv)	Yaschenko Yu.B. (Kyiv)
Lazorishinets V.V. (Kyiv)	Goering Ewald (Germany)

Адреса редакції:

01014, м. Київ, вул Верхня, 5, Україна
Тел. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com
http://www.cp-medical.com

Періодичність виходу – 2-4 рази на рік

Свідцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації № 17834-6684P від 04.05.2011 р.

Рекомендовано до друку Вченою радою ДНУ "НПЦ ПКМ" ДУС (протокол №5 від 27.05.2020 р).

Підписано до друку 28.05.2020 р.

Видавець – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Журнал входить до списку друкованих (електронних) періодичних видань, що включаються до Переліку наукових фахових видань України (Наказ МОН України 07.05.2019 р. № 612)

Журнал індексується в CrossRef (США)



Усі статті обов'язково рецензуються.

Цілковите або часткове поширення в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

© Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами



© State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department

Address of the editorial office:

01014, Kyiv, Verkhnya st., 5, Ukraine
Tel. (044) 254-68-71, e-mail: mag.cp.medical@gmail.com
http://www.cp-medical.com

Periodicity – 2-4 times a year

Certificate of state registration of the printed mass media № 17834-6684P dated May 04, 2011.

Recommended for printing by the Academic Council of the SIS "RPC PCM" SAD (5 from 27.05.2020).

Signed for printing 28.05.2020.

Publisher – State Institution of Science «Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department

The magazine is included in the list of printed (electronic) periodicals, included in the List of scientific professional editions of Ukraine (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine, dated May 7, 2019, No. 612)

The magazine is indexed in CrossRef (United States).

All articles are necessarily reviewed. The reproduction in whole or in part of any material published in this publication is permitted only with the written permission of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

ЗМІСТ

№ 2 (12)

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

- Дячук Д.Д., Зюков О.Л., Ошивалова О.О., Вовк Л.М., Науменко О.В., Мельник Н.Ю., Сімак І.М., Черній Т.В., Білошицька О.К.*
ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНОГО РЕГЛАМЕНТУ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПІДОЗРОЮ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID -19)..... 4
КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА З СИМПТОМАМИ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ, ВИЗНАЧЕНИМ ВИПАДКОМ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19) (Додаток до статті)..... 17
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.01)

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- Меркулова Т.В., Пересипкіна Т.В., Авдієвська О.Г., Чернякова Г.М.*
ДО ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ В ЗАКЛАДАХ ЗАГАЛЬНОЇ СЕРЕДНЬОЇ ОСВІТИ 54
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.02)

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

- Шипулін В.П., Мельник Н.Г.*
ПРОБЛЕМАТИКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ 62
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.03)
- Дронов О.І., Ковальська І.О., Горлач А.І., Щигель І.А.*
ЕКСТРАПАНКРЕАТИЧНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ 71
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.04)

Черній В.І., Денисенко А.І.

- СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕПРЯМОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЕНЕРГОМОНІТОРИНГУ 79**
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05)

ДОСЛІДЖЕННЯ

- Німцович Т.І., Кравченко А.М., Міщенко О.Ю., Міхалєв К.О., Чурсіна Т.Я.*
МІЖВІЗИТНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У СІЛЬСЬКІЙ МІСЦЕВОСТІ: ЗВ'ЯЗОК З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ 90
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.06)

Кутя І.М.

- ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ 110**
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.07](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.07)

Pasko V.S.

- STATE OF THE PLATELET HEMOSTASIS IN THE MIDDLE-AGED AND THE ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS 120**
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.08)

Орленко В.Л.

- ЦИТОКІНОВІ ЛАНКИ ІМОНУРЕГУЛЯЦІЇ ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ 126**
 DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.09](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.09)

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

Квасніцький М.В.

- ФОРМУВАННЯ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА.. 135**
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.10)

CONTENTS

№ 2 (12)

ACTUAL PROBLEM

*Dmitro D. Dyachuk, Oleg L. Zyukov, Olena O. Oshyvalova,
Lidiia M. Vovk, Oleksandr V. Naumenko,
Nataliia Y. Melnyk, Igor M. Simak, Tatiana V. Chernii,
Oksana K. Biloshytska*

**APPROACHES TO THE DEVELOPMENT
AND IMPLEMENTATION OF CLINICAL
AND ORGANIZATIONAL REGULATIONS
FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS
WITH SYMPTOMS OF SUSPECTED
CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) 4**
**CLINICAL ROUTE OF PATIENTS WITH
ACUTE RESPIRATORY SYNDROME,
INCLUDING THE CASES WITH VERIFIED
CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)
(Article Supplement)..... 17**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.01)

PREVENTIVE MEDICINE

*T. V. Merkulova, T. V. Peresypkina, O. H. Avdiievska,
H. M. Cherniakova*

**ON THE ISSUE OF SCHOOL CHILDREN
NUTRITION ORGANIZATION 54**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.02)

CLINICAL MEDICINE

Vadym P. Shypulin, Nataliia G. Melnyk

**THE ISSUE OF ADHERENCE TO
TREATMENT OF OBESE PATIENTS IN
COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE..... 62**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.03)

O. Dronov, I. Kovalska, A. Horlach, I. Shchyhel

**EXTRAPANCREATIC INFECTION AS
A RISK FACTOR FOR ANTIBIOTIC
RESISTANCE OF PANCREATIC
INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS WITH
ACUTE NECROTIZING ANCREATITIS 71**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.04)

V. I. Cherniy, A. I. Denysenko

**CURRENT POSSIBILITIES OF THE
USE OF INDIRECT CALORIMETRY IN
PERIOPERATIVE ENERGY MONITORING..... 79**

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05)

RESEARCH

*T. I. Nimtsovykh, A. M. Kravchenko, O. Yu. Mishcheniuk,
K. O. Mikhaliev, T. Ya. Chursina*

**VISIT-TO-VISIT BLOOD PRESSURE
VARIABILITY IN RURAL MALES
WITH ARTERIAL HYPERTENSION:
ASSOCIATION WITH NON-VALVULAR
ATRIAL FIBRILLATION..... 90**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.06)

I. Kutia

**THE ANTIPLATELET THERAPY
EFFECTIVENESS DEPENDING
ON THE VEGF-A GENE G634C
POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST SEGMENT ELEVATION AFTER
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION .. 110**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.07](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.07)

Pasko V.S.

**STATE OF THE PLATELET HEMOSTASIS
IN THE MIDDLE-AGED AND THE
ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS..... 120**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.08](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.08)

V. L. Orlenko

**THE UNITS OF IMMUNOREGULATION BY
CYTOKINES IN DIABETIC-ASSOCIATED
OSTEOARTHRITIS 126**

DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.09](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.09)

REVIEW

M. V. Kvasnytskyi

**PAIN SYNDROMES FORMATION
IN DEGENERATIVE SPINE DISEASE 135**

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.10)

УДК614.44+ 614.2

[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.01)

ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНОГО РЕГЛАМЕНТУ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ПІДОЗРОЮ НА КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ (COVID – 19)

Д. Д. Дячук, О. Л. Зюков, О. О. Ошивалова, Л. М. Вовк, О. В. Науменко, Н. Ю. Мельник, І. М. Сімак, Т. В. Черній, О. К. Білошицька

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ)

Резюме

Стандартизація посідає провідне місце у системі управлінських інструментів із регулювання якості у сфері охорони здоров'я населення. Актуальність протидії поширенню коронавірусної хвороби (COVID-19) ставить перед фахівцями охорони здоров'я завдання розробки стандарту медичної допомоги.

Мета дослідження. Розробка та впровадження клінічного маршруту пацієнта з гострим респіраторним синдромом, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19) для закладів охорони здоров'я.

Матеріал і методи. У Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами сформовано клінічний маршрут пацієнта у відповідності до чинних нормативно-правових актів України та сучасних наукових літературних даних з актуальних питань профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19).

Результати. Клінічний маршрут пацієнта представлено на 127 сторінках, який включає організацію надання медичної допомоги, опис заходів на амбулаторно-поліклінічному етапі, екстрену медичну допомогу, госпітальний етап медичної допомоги, 29 додатків, 10 блок-схем, 11 інструкцій та реєстри.

Висновки. Клінічний маршрут пацієнта з гострим респіраторним синдромом, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19) представляє собою новий клініко-організаційний документ, який є інструментом управління клінічного менеджменту з можливістю здійснення управління оновленнями відповідно до сучасних наукових досягнень, та лежить в основі інтегрованого підходу в охороні здоров'я.

Ключові слова: стандарт медичної допомоги, клінічний маршрут пацієнта, коронавірусна хвороба (COVID-19).

ВСТУП

Одним із ключових принципів охорони здоров'я є надання медичної допомоги у відповідності до стандартів, які базуються на засадах доказової медицини. Стандартизація за сучасних умов розвитку нашої держави посідає одне з провідних місць у системі управлінських інструментів із регулювання якості у сфері охорони здоров'я населення [5,31,34,35]. Держава визначила розвиток стандартизації одним із пріоритетних напрямів реформування галузі охорони здоров'я

населення України і щорічно забезпечує доповнення та оновлення нормативно-правової бази управління стандартизацією [6,7,8,31].

Поява та поширення нової коронавірусної хвороби (COVID-19) супроводжується невизначеністю щодо основних епідеміологічних, клінічних, вірусологічних характеристик нового збудника та особливо його здатності поширюватися серед населення і його вірулентності (тяжкість захворювання). У даний час відомості про епідеміологію, клінічні особливості,

профілактику та лікування цього захворювання оновлюються практично щоденно [14-19]. Актуальність протидії поширенню коронавірусної хвороби ставить перед фахівцями охорони здоров'я завдання, пов'язані зі швидкою діагностикою та своєчасним наданням медичної допомоги хворим.

На сьогодні діє наказ МОЗ України від 28.09.2012 р. № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» [7], яким затверджено «Методику розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини», «Методику розробки системи індикаторів якості медичної допомоги», «Положення про мультидисциплінарну робочу групу з розробки медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини» та «Положення про реєстр медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги». Відповідно до вказаних методик робочою групою МОЗ України розробляються адаптована клінічна настанова та уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги при тому чи іншому захворюванні, з урахуванням можливостей вітчизняної системи охорони здоров'я і міжнародного стандарту. Ці документи визначають процес надання медичної допомоги, обсяг та її результати при певному захворюванні й затверджуються МОЗ України [3,7].

В подальшому, на основі вже створеного уніфікованого клінічного протоколу, в кожному закладі охорони здоров'я (ЗОЗ) розробляють свій локальний протокол надання медичної допомоги (ЛПМД), який є обов'язковим для кожного виконавця, надавача медичних послуг [4,7].

У 2016 р. наказом від 29.12.2016 р. № 1422 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751» був змінений порядок розробки та застосування медичних стандартів, а саме вилучено із управління лікувально-діагностичним процесом Локальний протокол медичної допомоги як клініко-організаційний документ, що діяв у медичних закладах України і за своєю структурою та змістом передбачав чіткі інструкції про порядок, місце і терміни виконання медичних втручань, наявність індикаторів і критеріїв оцінки якості медичного обслуговування.

Окрім цього, відповідно до наказу № 1422 від 29.12.2016 р. лікарям, на власний вибір, дозволено застосовувати одночасно декілька клінічних протоколів медичної допомоги при одному й тому самому захворюванні, що призводить до проблем ресурсного забезпечення та позбавлення пацієнтів можливості отримувати якісну медичну допомогу [8,31,32].

Тому, нами було прийнято рішення про розробку локального клініко-організаційного регламенту, ґрунтуючись на чинних нормативно-правових актах України, які регламентують надання медичної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) [9-19,25-28], даних міжнародного досвіду [36-41].

Мета дослідження полягала у розробці та впровадженні клінічного маршруту пацієнта з гострим респіраторним синдромом (ГРС), визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19) для закладів охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дане дослідження було спроектовано і виконано у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (далі – ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС). ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС є багатопрофільним науково-практичним закладом, який надає амбулаторну (первинну, спеціалізовану), стаціонарну (спеціалізовану, високоспеціалізовану) та екстрену медичну допомогу.

Вирішення завдань дослідження здійснювалося відповідно до Методики розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, в якій визначено, що клінічний маршрут пацієнта (КМП), як складовий компонент ЛПМД, представляє собою траєкторію поетапного руху пацієнта під час отримання медичних послуг у структурних підрозділах закладів охорони здоров'я, залучених до надання допомоги при конкретному стані чи захворюванні [3,4,7,33].

Нами було використано формат КМП, як нормативного документу регіонального рівня, спрямованого на забезпечення надання безперервної, ефективної та економічно доцільної медичної допомоги при певних захворюваннях, що забезпечує міждисциплінарний підхід надання медичної допомоги ЗОЗ [4,31,34,35].

Наповнення положень КМП проводилось у відповідності до чинних нормативно-правових актів України [1,9-19,25-28] та сучасних наукових літературних даних з актуальних питань профілактики коронавірусної хвороби (COVID-19). Використовуючи аналітичний метод та метод системного підходу було проаналізовано методичні зарубіжні рекомендації щодо клінічних особливостей, діагностики, вибору лікувальної медичної технології та динамічного спостереження пацієнтів з коронавірусною хворобою (COVID-19) [36-41].

При моделюванні були використані попередні результати наших досліджень щодо розробки ЛПМД (КМП) [2,20-24,29-30].

З метою забезпечення виконання положень розробленого до впровадження локального «Клінічний маршрут пацієнта з гострим респіраторним синдромом, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19)» було проведено оцінювання виконавцями локального регламентного документу серед керівників клінічних підрозділів ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС за розробленим опитувальником. Опитувальник включав питання щодо оцінки структури документу (5 запитань), щодо оцінки функціональності та методології викладення документу (3 запитання), щодо оцінки змісту викладеного матеріалу (7 запитань). Також приймалися зауваження та пропозиції до документу. Оцінка визначалась категоріями «зрозуміло/ не зрозуміло», відповідає потребі/ не відповідає потребі).

Розроблений «Клінічний маршрут пацієнта з симптомами гострого респіраторного синдрому, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19)» отримав позитивні рецензії від провідних фахівців України: д.мед.н., професора, професора кафедри управління охороною здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Горачук В. В.; д.мед.н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Матюха Л. Ф.; д.мед.н., ст.н.сп., в.о. завідувача наукового відділу і відділення інтенсивної терапії та детоксикації Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського» НАМН України Борщов С. П.

Також КМП був схвалений Вченою радою ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС (протокол № 4 від 24.04.2020 р.) та рекомендований до впровадження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними завданнями при розробці КМП було забезпечення єдиних принципів надання медичної допомоги з урахуванням кадрового та ресурсного забезпечення ЗОЗ, розподіл компетенцій між медичними працівниками, які надають первинну, екстрену та спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

КМП представлено на 127 сторінках і структуровано за наступним змістом: титульний лист, авторська група, рецензенти, зміст, перелік скорочень, організація надання медичної допомоги, опис заходів на амбулаторно-поліклінічному етапі, екстрена медична допомога, госпітальний етап медичної допомоги, додатки, схеми, інструкції та реєстри до КМП.

КМП включає організаційні елементи щодо запобігання поширення коронавірусної хвороби, такі як «Організаційні заходи закладу щодо надання ме-

дичної допомоги під час поширення COVID-19», до яких відносяться:

- забезпечення надання медичної допомоги пацієнтам з симптомами гострого респіраторного захворювання відповідно до стандарту медичної допомоги COVID-19, затвердженого наказом МОЗ України № 722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» [14,16] та протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України № 762 від 02.04.2020 р. [15,17];
- організацію проведення протиепідемічних заходів відповідно до затвердженого плану (з урахуванням положень наказу МОЗ України від 11.08.2014 р. № 552 «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Дезінфекція, передстерилізаційне очищення та стерилізація медичних виробів в закладах охорони здоров'я») [14,16,19];
- підвищення поінформованості лікарів та молодших спеціалістів з медичною освітою (МСМО) з сучасних аспектів надання медичної допомоги пацієнтам з гострим респіраторним синдромом (ГРС) та підозрою на SARS-CoV-2 (COVID-19) шляхом проведення навчання медичного персоналу на робочих місцях (в умовах закладу) [14,16];
- здійснення бригадами швидкої (екстреної) медичної допомоги (Ш(Е)МД) викликів до пацієнтів, які за результатами опитування є підозрілими щодо інфікування на SARS-CoV-2 (COVID-19) або з підтвердженими випадками, з метою госпіталізації до спеціалізованого закладу [14,16,18].

Необхідно зазначити, що на кожному із етапів надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу, враховано профілактичні заходи щодо поширення захворювання, а саме забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу: дотримання медичним персоналом правил індивідуального захисту та раціонального використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) відповідно до Додатку 6 «Раціональне використання засобів індивідуального захисту при захворюванні на COVID-19» та Додатку 7 «Заходи з профілактики інфекцій та інфекційний контроль під час надання медичної допомоги пацієнту, який підлягає визначенню випадку COVID-19» Стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)»; надання всім пацієнтам з ГРС (батькам та опікунам дітей) інформації щодо профілактики поширення коронавірусної хвороби [14,16,18].

Першим етапом надання медичної допомоги хворим на COVID-19 є **амбулаторно-поліклінічний етап**, на якому основними надавачами медичних послуг при зверненні пацієнтів з ГРС та підозрою

на коронавірусну хворобу (COVID-19) є лікарі загальної практики – сімейної медицини, лікарі-терапевти і лікарі-педіатри сумісно із МСМО. Серед медичних фахівців, які надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам на амбулаторно-поліклінічному етапі переважно задіяні лікарі-інфекціоністи, лікарі-рентгенологи, лікарі-пульмонологи, лікарі-лаборанти разом із МСМО, та інші фахівці в залежності від коморбідної патології у пацієнта.

КМП для фахівців першого етапу надання медичної допомоги пацієнтам з підозрою на COVID-19 включає: проведення сортування потоків пацієнтів при відвідуванні центру первинної медико-санітарної допомоги (ЦПМСД), проведення сортування потоків звернень пацієнтів у телефонному режимі до ЦПМСД, визначення випадку захворювання на COVID-19, проведення огляду пацієнта та визначення тяжкості перебігу захворювання, визначення тактики лікування пацієнтів, моніторинг випадків, проведення діагностичних досліджень, спеціалізовану консультативну допомогу.

Матеріал для прийняття клінічних рішень викладено в 19 *Додатках до КМП*, які підготовлено з використанням чинних нормативних документів [14-16] та міжнародного досвіду [36-41]:

- Додаток 1. Пам'ятка щодо профілактики коронавірусної хвороби COVID-19 (для здорових та контактних осіб);
- Додаток 2. Пам'ятка щодо профілактики коронавірусної хвороби COVID-19 (рекомендації з догляду за пацієнтом з COVID-19 в домашніх умовах);
- Додаток 3. Визначення випадку захворювання на COVID-19;
- Додаток 4. Опитувальник для проведення збору епідеміологічного анамнезу можливих випадків на захворювання, що спричинені коронавірусною хворобою (COVID-19);
- Додаток 5. Клінічні синдроми, пов'язані з COVID-19;
- Додаток 6. Оцінка важкості клінічного стану дітей від 0 до 5 років;
- Додаток 7. Відбір, зберігання та транспортування зразків матеріалів для тестування на SARS-CoV-2;
- Додаток 8. Направлення на лабораторне тестування матеріалу від особи, яка відповідає визначенню випадку COVID-19, хворої на пневмонію або повторне тестування;
- Додаток 9. Методика проведення швидкого тесту на COVID-19;
- Додаток 10. Екстрене повідомлення про інфекційне захворювання, харчове, гостре професійне отруєння, незвичайну реакцію на щеплення;
- Додаток 11. Формулювання клінічного діагнозу у дорослих;
- Додаток 12. Формулювання клінічного діагнозу у дітей;
- Додаток 13. Визначення тактики лікування пацієнтів;

Додаток 14. Перелік показань до госпіталізації дитини з ГРС;

Додаток 15. Моніторинг контактних осіб хворого на COVID-19;

Додаток 16. Критерії видужання від інфекції, спричиненої COVID-19;

Додаток 17. Перелік діагностичних заходів при госпіталізації пацієнта з ГРС (пневмонією) середньої тяжкості;

Додаток 18. Перелік діагностичних заходів при госпіталізації пацієнта з ГРС (пневмонією) важкого ступеню тяжкості та з ускладненнями (ГРДС, плеврит, поліорганна недостатність);

Додаток 19. Перелік діагностичних заходів при госпіталізації пацієнта з ГРС (пневмонією) важкого ступеню тяжкості та з ускладненнями (ГРДС, сепсисом, септичним шоком).

Покрокові дії виконавців представлено розробленими 9 *Інструкціями* для медичних працівників, які включають чітку регламентацію та послідовність дій надавачів послуг у вигляді кроків:

Інструкція 1. Порядок одягання та знімання засобів індивідуального захисту;

Інструкція 2. Інструкція щодо покрокових дій сімейного лікаря та МСМО амбулаторії загальної практики сімейної медицини (АЗПСМ) при визначенні випадку COVID-19, виконання протиепідемічних заходів та моніторингу випадків коронавірусного захворювання (COVID-19);

Інструкція 3. Інструкція щодо покрокових дій сімейного лікаря та МСМО фельдшерсько-акушерського пункту (ФАП) АЗПСМ, МСМО ФАП при визначенні випадку COVID-19, виконання протиепідемічних заходів при зверненні пацієнта з ознаками респіраторного синдрому;

Інструкція 4. Інструкція щодо порядку роботи мобільної медичної бригади (ММБ);

Інструкція 5. Інструкція щодо покрокових дій МСМО кабінету телемедицини (КТМ) при зверненні пацієнтів з підозрою на COVID-19;

Інструкція 6. Інструкція щодо покрокових дій МСМО при проведенні сортування потоків пацієнтів при зверненні до АЗПСМ;

Інструкція 7. Інструкція щодо покрокових дій МСМО при проведенні сортування потоків пацієнтів в CALL-CENTER;

Інструкція 8. Інструкція щодо покрокових дій МСМО при проведенні сортування потоків пацієнтів в реєстратурі АЗПСМ;

Інструкція 10. Транспортування зразків біологічних матеріалів для тестування на SARS-CoV-2.

Алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам з ГРС та підозрою на COVID-19 амбулаторно-поліклінічного етапу представлено на **7 блок-схемах**, які узагальнили послідовність покрокових дій та вза-

емозв'язки між рівнями надання медичної допомоги в залежності від клінічної та епідеміологічної ситуації:

Блок-схема 1. КМП з підозрою на COVID-19 на до-лікарському етапі в системі первинної медичної допомоги (АЗПСМ);

Блок-схема 2. КМП з підозрою на COVID-19 в системі первинної медичної допомоги (АЗПСМ);

Блок-схема 3. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі первинної медичної допомоги (кабінет прийому пацієнтів з ГРС) АЗПСМ;

Блок-схема 4. КМП контактних осіб пацієнтів з під-твердженням COVID-19 в системі первинної ме-дичної допомоги (АЗПСМ);

Блок-схема 5. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі первинної медичної допомоги (ФАП АЗПСМ);

Блок-схема 6. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі первинної медичної допомоги (сестринські ФАП АЗПСМ).

Блок-схема 9. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі амбулаторної спеціалізованої допомоги (лікарі спеціалісти КДЦ).

Регламент *екстреної медичної допомоги* пацієнтам з ГРС та підозрою на коронавірусну хворобу включає реєстрацію виклику, дії бригади ЕМД на місці викли-ку при виявленні хворого (підозрілого) на COVID-19, ведення пацієнта та госпіталізація, оформлення ме-дичної документації та критерії ефективності надання медичної допомоги. Матеріал для прийняття клінічних рішень викладено в 10 *Додатках до КМП* з викорис-танням чинних нормативних документів [22-26], серед яких Додатки 1-4 зазначені вище та:

Додаток 24. Порядок одягання та знімання засобів індивідуального захисту;

Додаток 25. Ведення пацієнта на догоспітальному етапі бригадою екстреної (швидкої) медичної допомоги;

Додаток 26. Застережні заходи при проведенні мані-пуляцій, які передбачають контакт з аерозольними виділеннями з дихальних шляхів пацієнта;

Додаток 27. Процедура госпіталізації бригадою екстре-ної (швидкої) медичної допомоги пацієнта із підоз-рою або підтвердженням інфікуванням COVID-19;

Додаток 28. Обробка автомобіля ШМД після тран-спортування пацієнта із підозрою або підтвердже-ним інфікуванням COVID-19;

Додаток 29. Оформлення медичної документації та критерії ефективності надання допомоги.

Покрокові дії бригади Ш(Е)МД представлені 3 *Інструкціями*, серед яких Інструкція 1 та:

Інструкція 9. Алгоритм роботи чергового медичного працівника бюро викликів станції ШМД при звер-ненні за медичною допомогою пацієнтів з підоз-рою на COVID-19;

Інструкція 11. Дії бригади ЕМД на місці виклику при виявленні хворого (підозрілого) на COVID-19.

Алгоритм взаємодії бригад Ш(Е)МД та закла-дів, які надають первинну медичну допомогу та за-кладів спеціалізованого (високоспеціалізованого) рівнів представлено на *блок-схемах 1-6* до КМП, які представляють узгодженість дій бригад Ш(Е)МД з визначеними ЗОЗ, які надають стаціонарну медич-ну допомогу:

Блок-схема 7. КМП з підозрою на COVID-19 в системі ЕМД (фельдшер з приймання викликів СШМД);

Блок-схема 8. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі ЕМД (виїзд бригади ЕМД СШМД).

Госпітальний етап надання медичної допомоги пацієнтам з підозрою на коронавірусну хворобу пред-ставлений проведенням огляду пацієнта та визначен-ням тяжкості перебігу захворювання, визначенням тактики лікування пацієнтів та передачею випадків на амбулаторно-поліклінічний етап для моніторингу. Матеріал для прийняття клінічних рішень викладе-но у 15 *Додатках до КМП* з використанням чинних нормативних документів [14-16] та міжнародного досвіду [36-41], серед яких Додатки 1-4, 7-8, 10, 16-19 представлено вище та:

Додаток 20. Лікування пацієнтів з підозрою на коро-навірусну хворобу, викликану COVID-19, та під-твердженням випадком COVID-19;

Додаток 21. Лікування пацієнтів дитячого віку з підозрою на коронавірусну хворобу, викликану COVID-19, та підтвердженням випадком COVID-19;

Додаток 22. Лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому у дітей;

Додаток 23. Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування згідно із клі-нічним протоколом медичної допомоги COVID-19.

Алгоритм взаємодії ЗОЗ, які надають первинну медичну допомогу, бригад Ш(Е)МД та стаціонарних підрозділів визначених ЗОЗ, представлено на *блок-схе-мах 1-9* до КМП та на блок-схемі:

Блок-схема 10. КМП з підозрою на COVID-19 в сис-темі стаціонарної спеціалізованої (високоспеціа-лізованої) допомоги (стаціонарні відділення ви-значених ЗОЗ).

З метою контролю якості надання медичної до-помоги хворим з підозрою на коронавірусну хворобу в КМП на амбулаторно-поліклінічному етапі було запропоновано здійснювати шляхом визначення на-ступних індикаторів:

- 1) Наявність затвердженого КМП з симптомами ГРС, підозрою на випадок (підтвердженням випадком) коронавірусної хвороби (COVID-19);
- 2) Відсоток забезпечення від потреби відповідними ресурсам;
- 3) Затверджений та погоджений в центром превен-тивної медицини (ЦПМ) або регіональним лабо-

раторним центром «План протиепідемічної готовності та проведення протиепідемічних заходів у разі занесення та поширення коронавірусної інфекції (COVID-19) серед контингенту, що обслуговується»;

- 4) План-графік проведення навчання та інструктажів, відсоток осіб, охоплених навчанням;
- 5) Затверджений КМП «Екстрена медична допомога: догоспітальний етап: «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»;
- 6) Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкціями.

Таким чином, КМП є деталізованою інструкцією надання медичної допомоги з маршрутом пацієнта. КМП забезпечує баланс дотримання вимог медичного стандарту і обґрунтованих потреб пацієнта, шляхом реалізації наукової доказової бази при наданні медичної допомоги кожному пацієнту, послідовного відображення застосування медичних технологій. Система індикаторів якості надання медичної допомоги стає основою системи моніторингу виконання КМП окремими ЗОЗ.

Також КМП забезпечує широке впровадження тих профілактичних технологій, які насамперед відповідають рівню медичної допомоги та передбачені кваліфікаційною характеристикою медичного персоналу, який її виконує. Таким чином, медичний персонал на кожному із етапів медичної допомоги орієнтований щодо поставлених перед ним завдань та функцій.

Підсумовуючи, необхідно відмітити, що КМП як клініко-організаційний інструмент складає основу для зворотного зв'язку з надавачем медичних послуг, для обґрунтування ресурсного забезпечення ЗОЗ, в тому числі і засобами індивідуального захисту медичних працівників, та підготовки кадрів в рамках безперервного професійного розвитку.

КМП впроваджується в ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС шляхом адаптації медико-технологічного документа до структури закладу та відповідно до Інструкцій КМП функціональні обов'язки надавачів медичних послуг були доповнені.

Відповідно до проведеної оцінки виконавцями локального «Клінічний маршрут пацієнта з симптомами гострого респіраторного синдрому, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19)», документ отримав 95,83% узгодженості щодо розуміння та викладення основних положень КМП, додатків, інструкцій та блок-схем. Керівниками клінічних структурних підрозділів ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС було надано 11 зауважень та пропозицій, які були враховані при формуванні кінцевої версії документу.

З метою підвищення поінформованості лікарів та МСМО з сучасних аспектів надання медичної допомоги пацієнтам з ГРС та підозрою на SARS-CoV-2

(COVID-19) у закладі розроблено цикл дистанційного тематичного удосконалення «Основні принципи надання медичної допомоги на клінічному маршруті пацієнта з коронавірусною хворобою (COVID-19)», який розрахований на 36 годин і складається із модулів «Загальні дані про коронавірусну хворобу (COVID-19)» та «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу». До кожного модуля запропоновано тестові завдання. Цикл дистанційного навчання адаптовано для різних груп виконавців: для керівників клінічних підрозділів; для лікарів, які надають первинну медичну допомогу; для лікарів, які надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичні допомогу; для МСМО, які надають первинну медичну допомогу; для МСМО, які надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичні допомогу.

До дистанційного навчання залучено лікарів та МСМО всіх клінічних підрозділів закладу, а саме: 6 лікарських амбулаторій з 13 пунктами охорони здоров'я Центру первинної медичної допомоги, 18 лікувально-діагностичних підрозділів Консультативно-діагностичного центру, 4 підрозділи Центру стаціонарної допомоги, 3 підрозділи Дитячого консультативно-лікувального центру, Станцію швидкої (екстреної) медичної допомоги.

ВИСНОВКИ

Вперше розроблено та запропоновано на впровадження КМП з гострим респіраторним синдромом, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19) для закладів охорони здоров'я при відсутності відповідних затверджених адаптованої клінічної настанови і уніфікованого клінічного протоколу на державному рівні.

Розроблений КМП представляє собою новий клініко-організаційний документ, який є інструментом управління клінічного менеджменту з можливістю здійснення управління оновленнями відповідно до сучасних наукових досягнень, та лежить в основі інтегрованого підходу в охороні здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. Постійне оновлення нормативного забезпечення надання медичної допомоги пацієнтам з підозрою на COVID-19 потребує постійного оновлення положень та заходів КМП з подальшою оцінкою якості надання медичної допомоги відповідно до запропонованих в КМП індикаторів. Подальше вивчення результатів впровадження КМП дозволить обґрунтувати ресурсне забезпечення надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19) та визначить потреби в необхідності підвищення рівня професійної компетенції медичного персоналу шляхом тематичного удосконалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України, спрямованих на запобігання виникненню коронавірусної хвороби (COVID-19): Закон України від 17 березня 2020 р. № 530. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-20>
2. Зюков О. Л., Ошивалова О. О. Обґрунтування, розробка та впровадження функціонально-організаційної моделі вдосконалення вторинної профілактики актинічного кератозу. Клінічна та профілактична медицина. 2019. № 3(9). С. 31-40.
3. Ермолова Ю. В. Затверджено Єдиний термінологічний словник (Глосарій) з питань управління якості медичної допомоги. Український медичний часопис. 2011. URL: <https://www.umj.com.ua/article/14881/zatverdzheno-yediniy-terminologichnij-slovník-glosarij-z-pitan-upravlinnya-yakosti-medichnoi-dopomogi>
4. Ермолова Ю. В. Локальні протоколи – основа системи стандартизації медичної допомоги. Український медичний часопис. 2012. URL: <https://www.umj.com.ua/article/24170/lokalni-protokoli-osnova-sistemi-standartizacii-medichnoi-dopomogi>
5. Ігнат'єва Г. Ф. Стандартизація медичної допомоги як фактор соціалізації державних управлінських послуг. URL: <http://academy.gov.ua/ej/ej6/txts/07igfsas.htm>
6. Кульгинский Е. Концепция государственного управления качеством медицинской помощи в сфере здравоохранения Украины. Administrarea Publică. 2016. № 3. С. 94-103.
7. Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» (редакція від 02.11.2018р.): Наказ МОЗ України від 28 вересня 2012 року № 751. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>
8. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751: Наказ МОЗ України 29 грудня 2016 року № 1422. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17>
9. Про затвердження Порядку організації проведення епідеміологічного нагляду за грипом та гострими вірусними інфекціями, заходів з готовності в міжепідемічний період і реагування під час епідемічного сезону захворюваності на грип та ГРВІ: Наказ МОЗ України від 17 травня 2019 р. № 1126. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19>
10. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги: Наказ МОЗ України від 05 червня 2019 р. № 1269. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19>
11. Про заходи щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків захворювань, спричинених новим корона вірусом: Наказ МОЗ України від 24 січня 2020 р. № 185/ URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ31939.html
12. Про оптимізацію заходів щодо недопущення занесення і поширення на території України випадків COVID-19: Наказ МОЗ України від 13 березня 2020 р. № 663. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ31990.html
13. Про затвердження Тимчасових заходів у закладах охорони здоров'я з метою забезпечення їх готовності для надання медичної допомоги хворим на гостру респіраторну хворобу (COVID19), спричинену коронавірусом SARS-CoV-2: Наказ МОЗ України від 23 березня 2020 р. № 698. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32003.html
14. Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID19): Наказ МОЗ України від 28 березня 2020 р. № 722. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32008.html
15. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19): Наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 р. № 762. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32038.html
16. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722: Наказ МОЗ України від 09 квітня 2020 р. № 827. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32038.html
17. Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID19): Наказ МОЗ України від 10 квітня 2020 р. № 852. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32052.html
18. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722: Наказ МОЗ України від 23 квітня 2020 р. № 953. URL: https://moz.gov.ua/uploads/4/20304-dn_20200423_953.pdf
19. Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Дезінфекція, передстерилізаційне очищення та стерилізація медичних виробів в закладах охорони здоров'я: Наказ МОЗ України від 11.08.2014 р. № 552. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1067-14>
20. Ошивалова О. О. Клінічний маршрут пацієнта з передонкологічною патологією шкіри. Український журнал дерматології та венерології. 2016. № 3(62). С. 64-68.
21. Ошивалова О. О. Ефективність впровадження локального протоколу медичної допомоги хворим на епідермальні дисплазії шкіри в багатопрофільному медичному закладі. Вісник проблем біології і медицини. 2019. № 1(148). С. 307-313.

22. Ошивалова О. О., Зюков О. Л. Клініко-організаційний підхід до удосконалення профілактики епідермальних дисплазій шкіри. Клінічна та профілактична медицина. 2019. № 2(8). С. 16-27.
23. Ошивалова О. О. Розробка та впровадження локальних протоколів надання медичної допомоги хворим на передонкологічну патологію шкіри. Сучасні підходи до формування клінічних настанов з діагностики і лікування шкірних захворювань та інфекцій, що передаються статевим шляхом: європейський досвід та українські реалії: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 19-20 жовтня. Тернопіль, 2016. С. 100.
24. Ошивалова О. О., Зюков О. Л. Локальний протокол медичної допомоги: результати впровадження в практику. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України: Матеріали VIII Міжнародного медичного конгресу, 14-19 квітня. Київ, 2019. С. 193.
25. Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19: Постанова Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211. URL: <https://chernigiv-rada.gov.ua/news/id-42234/>
26. Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 11 березня 2020 р. № 211: Постанова Кабінету Міністрів України від 16 березня 2020 р. № 215. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/215-2020-%D0%BF>
27. Про внесення змін до деяких актів Кабінету Міністрів України» змін до постанови Кабінету України від 11.03.2020 р. № 211 «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVSD-19: Постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 р. № 239. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/239-2020-%D0%BF>
28. Про заходи щодо запобігання і поширення на території України гострої респіраторної хвороби, спричиненої коронавірусом 2019-nCoV: Розпорядження Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2020 р. № 93. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/93-2020-%D1%80>
29. Розробка та впровадження локального протоколу надання медичної допомоги хворим на актинічний кератоз: Інформаційний лист № 146/2017/ Ошивалова О. О., Зюков О. Л., Ященко Ю. Б., Шармазан С. І., Гришук Я. І. Київ, 2017.
30. Розробка та впровадження локального протоколу надання медичної допомоги хворим на інтраепідермальну карциному шкіри: Інформаційний лист № 147/2017 / Ошивалова О. О., Зюков О. Л., Ященко Ю. Б., Шармазан С. І., Гришук Я. І. Київ, 2017.
31. Сенюта І. Я. Нові підходи до стандартів якості надання медичної допомоги та їх можливі юридично-правові наслідки. Український медичний часопис. 2017. URL: <http://www.umj.com.ua/article/108196/>
- novi-pidhodi-do-standartiv-yakosti-nadannya-medichnoyi-dopomogi-ta-yih-mozhlivi-yuridichno-pravovi-naslidki.
32. Устінєв О. В. Медична реформа: роз'яснення МОЗ України щодо використання клінічних протоколів. Український медичний часопис. 2017. URL: <https://www.umj.com.ua/article/118334/medichna-reforma-roz-yasnennya-moz-ukrayini-shhodo-vikoristannya-klinichnih-protokoliv>
33. Устінєв О. В. Стандартизація надання медичної допомоги в Україні: сучасний стан проблеми. Український медичний часопис. 2014. № 2 (100). URL: <https://www.umj.com.ua/article/72108/standartizaciya-nadannya-medichnoi-dopomogi-v-ukraini-suchasnij-stan-problemi>
34. Яковлєва Л. В., Міщенко О. Я. Стандартизація в сфері охорони здоров'я. Фармацевтична енциклопедія. 2016. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7846/standartizaciya-v-sistemi-oxoroni-zdorov-ya>
35. Ярош Н. П. Нормативно-правове регулювання розвитку стандартизації у сфері охорони здоров'я населення України. Економіка і право охорони здоров'я. 2016. № 2. С. 76-80.
36. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020. URL: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
37. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines». 2020. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
38. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts Interim guidance 20 January 2020. URL: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspectednovel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-andmanagement-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspectednovel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-andmanagement-of-contacts)
39. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Early investigations. 2020. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance>
40. Novel Coronavirus (2019-nCoV) v2 Operational Support & Logistics. 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200203-sitrep-14-ncov.pdf?sfvrsn=f7347413_4
41. WHO / 2019-nCoV / SurveillanceGuidance / 2020.3 Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance v3 31 January 2020. URL: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infectionwith-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)/](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infectionwith-novel-coronavirus-(2019-ncov)/)

REFERENCES

1. Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy, spriamovanykh na zapobihannia vynykenniu koronavirusnoi khvoroby (COVID-19: Zakon Ukrainy vid 17 bereznia 2020 r. № 530 [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine Aimed at Preventing the Occurrence of Coronavirus Disease (COVID-19): Law of Ukraine of March 17, 2020 № 530]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/530-20>
2. Ziukov O. L., Oshyvalova O. O. (2019). Obhruntuvannia, rozrobka ta vprovadzhennia funktsionalno-orhanizatsiinoi modeli vdoskonalennia vtorynnoi profilaktyky aktynichnoho keratozu [Substantiation, development and implementation of functional-organizational model of improvement of secondary prevention of actinic keratosis]. *Clinical and preventive medicine*, 3(9), 31-40.
3. Iermolova Yu. V. (2011). Zatverdzheno Yedyniy terminologichnyi slovnyk (Hlosarii) z pytan upravlinnia yakosti medychnoi dopomohy [The Unified Terminological Dictionary (Glossary) on Health Care Quality Management has been approved]. *Ukrainian medical journal*. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/14881/zatverdzheno-yedyniy-terminologichnij-slovník-glosarij-z-pitan-upravlinnya-yakosti-medichnoi-dopomogi>
4. Iermolova Yu. V. (2012). Lokalni protokoly — osnova systemy standartyzatsii medychnoi dopomohy. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/24170/lokalni-protokoli-osnova-sistemi-standartizatsii-medichnoi-dopomogi>
5. Ihnatieva H. F. Standartyzatsiia medychnoi dopomohy yak faktor sotsializatsii derzhavnykh upravlinskykh posluh [Standardization of medical care as a factor in the socialization of public administration services]. Available at: <http://academy.gov.ua/ej/ej6/txts/07igfsas.htm>
6. Kulhynskiy E. (2016). Kontseptsyia hosudarstvennoho upravleniya kachestvom medytsynskoi pomoshchy v sfere zdavookhraneniya Ukrainy [The concept of state management of the quality of medical care in the healthcare sector of Ukraine]. *Administrarea Publică*, 3, 94-103.
7. Pro stvorennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy v systemi Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy» (redaktsiia vid 02.11.2018r.): Nakaz MOZ Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751 [Concerning the implementation of medical and technological documents and standardization of medical assistance in the Ministry of Health Protection of Ukraine's system " (edited on 02.11.2018): the order of the Ministry of Health of Ukraine on 28th Sunday, 2012, No. 751]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12>
8. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751: Nakaz MOZ Ukrainy 29 hrudnia 2016 roku № 1422 [About the introduction of the payout before the order of the Ministry of Health Protection of Health of Ukraine vid 28 veresnia 2012 rock number 751: the order of the Ministry of Health of Ukraine 29 chestnu 2016 2016 rock number 1422]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-1>
9. Pro zatverdzhennia Poriadku orhanizatsii provedennia epidemiologichnoho nahliadu za hrypom ta hostrymy virusnymy infektsiiami, zakhodiv z hotovnosti v mizhepidemichnyi period i reahuvannia pid chas epidemichnoho sezonu zakhvoriuvanosti na hryp ta HRVI: Nakaz MOZ Ukrainy vid 17 travnia 2019 r. № 1126 [About the closure of the procedure for organizing the epidemiological review of the flu and staying in front of the infectious, visiting at a reduced time and reacting to the public time of the 17th of October: No. 1126]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0595-19>
10. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii ekstrenoi medychnoi dopomohy: Nakaz MOZ Ukrainy vid 05 chervnia 2019 r. № 1269 [About the consolidation and the provision of medical and technological documents with standardization of emergency medical assistance: The order of the Ministry of Health of Ukraine is 05 worms 2019 p. No. 1269]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1269282-19>
11. Pro zakhody shchodo nedopushchennia zanesennia i poshyrennia na terytorii Ukrainy vypadkiv zakhvoriuvan, sprychynenykh novym korono virusom Nakaz MOZ Ukrainy vid 24 sichnia 2020 r. № 185. [On measures to prevent the introduction and spread on the territory of Ukraine of cases caused by new coronavirus: Order of the Ministry of Health of Ukraine of January 24, 2020 № 185]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ31939.html
12. Pro optymizatsiiu zakhodiv shchodo nedopushchennia zanesennia i poshyrennia na terytorii Ukrainy vypadkiv COVID-19: Nakaz MOZ Ukrainy vid 13 bereznia 2020 r. № 663 [On optimization of measures to prevent the introduction and spread on the territory of Ukraine of cases COVID-19: Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 13, 2020 № 663]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ31990.html
13. Pro zatverdzhennia Tymchasovykh zakhodiv u zakladakh okhorony zdorovia z metoiu zabezpechennia yikh hotovnosti dlia nadannia medychnoi dopomohy khvorym na hostru respiratornu khvorobu (COVID19), sprychynenu koronavirusom SARS-CoV-2: Nakaz MOZ Ukrainy vid 23 bereznia 2020 r. № 698 [On approval of Interim measures in health care facilities to ensure their readiness to provide medical care to pa-

- tients with acute respiratory disease (COVID19) caused by coronavirus SARS-CoV-2: Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 23, 2020 № 698.]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32003.html
14. Orhanizatsiia nadання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID19): Nakaz MOZ Ukrainy vid 28 bereznia 2020 r. № 722 [Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID19): Order of the Ministry of Health of Ukraine of March 28, 2020 № 722]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32008.html
 15. Pro zatverdzhennia protokolu «Nadання медичної допомоги dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19): Nakaz MOZ Ukrainy vid 02 kvitnia 2020 r. № 762 [On approval of the protocol "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 2, 2020 № 762]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32038.html
 16. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 28 bereznia 2020 roku № 722: Nakaz MOZ Ukrainy vid 09 kvitnia 2020 r. № 827 [On amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 28, 2020 № 722: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 09, 2020 № 827]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32038.html
 17. Pro vnesennia zmin do protokolu «Nadання медичної допомоги dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID19): Nakaz MOZ Ukrainy vid 10 kvitnia 2020 r. № 852 [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease" (COVID19): Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 10, 2020 № 852]. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ32052.html
 18. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 bereznia 2020 roku № 722: Nakaz MOZ Ukrainy vid 23 kvitnia 2020 r. № 953 [On amendments to the order of the Ministry of Health of Ukraine of March 28, 2020 № 722: Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 23, 2020 № 953]. Available at: https://moz.gov.ua/uploads/4/20304-dn_20200423_953.pdf
 19. Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl «Dezinfektsiia, peredsterylizatsiine ochyshchennia ta sterylizatsiia medychnykh vyrobiv v zakladakh okhorony zdorovia: Nakaz MOZ Ukrainy vid 11.08.2014 r. № 552 [On approval of the State sanitary norms and rules "Disinfection, pre-sterilization cleaning and sterilization of medical devices in health care facilities: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 11.08.2014 № 552]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1067-14>
 20. Oshyvalova O. O. (2016). Klinichniy marshrut patsienta z peredonkolohichnoiu patolohiieiu shkiry [Clinical route of a patient with pre-oncological skin pathology]. Ukrainian Journal of Dermatology and Venereology, 3(62), 64-68.
 21. Oshyvalova O. O. (2019). Efektyvnist vprovadzhennia lokalnoho protokolu medychnoi dopomohy khvorym na epidermalni dysplazii shkiry v bahatoprofilnomu medychnomu zakladi [The effectiveness of the introduction of a local protocol of medical care for patients with epidermal skin dysplasia in a multidisciplinary medical institution.]. Bulletin of problems of biology and medicine, 1(148), 307-313.
 22. Oshyvalova O. O., Ziukov O. L. (2019). Kliniko-orhanizatsiinyi pidkhid do udoskonalennia profilaktyky epidermalnykh dysplazii shkiry [Clinical and organizational approach to improving the prevention of epidermal skin dysplasia.]. Clinical and preventive medicine, 2(8), 16-27.
 23. Oshyvalova O. O. (2016). Rozrobka ta vprovadzhennia lokalnykh protokoliv nadання медичної допомоги хворим на передонкологічну патологію шкіри. Suchasni pidkhody do formuvannia klinichnykh nastanov z diahnostyky i likuvannia shkirnykh zakhvoriuvan ta infektsii, shcho peredaiutsia statevym shliakhom: yevropeyskyi dosvid ta ukrainski realii: materialy naukovopraktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu, 19-20 zhovtnia [Development and implementation of local protocols for providing medical care to patients with pre-oncological skin pathology. Modern approaches to the formation of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of sexually transmitted skin diseases and infections: European experience and Ukrainian realities: materials of a scientific-practical conference with international participation, October 19-20]. Ternopil, 100.
 24. Oshyvalova O. O., Ziukov O. L. (2019) Lokalnyi protokol medychnoi dopomohy: rezultaty vprovadzhennia v praktyku. Vprovadzhennia suchasnykh dosiahnen medychnoi nauky u praktyku okhorony zdorov'ia Ukrainy: Materialy VIII Mizhnarodnoho medychnoho konhresu, 14-19 kvitnia [Local medical care protocol: results of implementation in practice. Introduction of modern achievements of medical science in the practice of health care in Ukraine: Proceedings of the VIII International Medical Congress, April 14-19 2019 r]. Kyiv, 193.
 25. Pro zapobihannia poshyrenniu na terytorii Ukrainy koronavirusu COVID-19: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 11 bereznia 2020 r. № 211 [On prevention of the spread of coronavirus COVID-19 on the territory of Ukraine: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of March 11, 2020 № 211]. Available at: <https://chernigiv-rada.gov.ua/news/id-42234>.
 26. Pro vnesennia zmin do postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 11 bereznia 2020 r. № 211 Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 16 bereznia 2020 r. № 215 [On amendments to the resolution of the Cabinet of

- Ministers of Ukraine of March 11, 2020 № 211: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of March 16, 2020 № 215]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/215-2020-%D0%BF>
27. Pro zapobihannia poshyrennia na terytorii Ukrainy koronavirusu COVSD-19: Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 25 bereznia 2020 r. № 239 «Pro vnesennia zmin do deiakykh aktiv Kabinetu Ministriv Ukrainy» zmin do postanovy Kabinetu Ukrainy vid 11.03.2020 r. № 211. [On Amendments to Certain Acts of the Cabinet of Ministers of Ukraine "amendments to the Resolution of the Cabinet of Ukraine of March 11, 2020 № 211" On Prevention of Spread of Coronavirus COVSD-19 on the Territory of Ukraine: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of March 25, 2020 № 239]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/239-2020-%D0%BF>
28. Pro zakhody shchodo zapobihannia i poshyrennia na terytorii Ukrainy hostroi respiratornoi khvoroby, sprychynenoi koronavirusom 2019-nCoV: Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 03 liutoho 2020 r. № 93 [On measures to prevent and spread on the territory of Ukraine acute respiratory disease caused by coronavirus 2019-nCoV: Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine of February 3, 2020 № 93]. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/93-2020-%D1%80>
29. Rozrobka ta vprovadzhennia lokalnogo protokolu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na aktynichnyi keratoz. (2017). Informatsiinyi lyst № 146/2017 [Development and implementation of a local protocol for the provision of medical care to patients with actinic keratosis: Information letter № 146 / 2017] / Oshyvalova O. O., Ziukov O. L., Yashchenko Yu. B., Sharmazan S. I., Hryshchuk Ya.
30. Rozrobka ta vprovadzhennia lokalnogo protokolu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na intraepidermalnu kartsynomu shkiry (2017). Informatsiinyi lyst № 147/2017 [Development and implementation of a local protocol for the provision of medical care to patients with intraepidermal skin cancer: Information letter № 147 / 2017] / Oshyvalova O. O., Ziukov O. L., Yashchenko Yu. B., Sharmazan S. I., Hryshchuk Ya. I.
31. Seniuta I. Ya. (2017). Novi pidkhody do standartiv yakosti nadannia medychnoi dopomohy ta yikh mozhlyvi yurydychno-pravovi naslidky [New approaches to quality standards of medical care and their possible legal consequences. Ukrainian medical journal]. Ukrainskyi medychnyi chasopys. Available at: <http://www.umj.com.ua/article/108196/novi-pidhodi-do-standativ-yakosti-nadannia-medichnoyi-dopomogi-ta-yih-mozhlyvi-yuridichno-pravovi-naslidki>.
32. Ustinov O. V. (2017). Medychna reforma: roziasnennia MOZ Ukrainy shchodo vykorystannia klinichnykh protokoliv [Medical reform: clarification of the Ministry of Health of Ukraine on the use of clinical protocols]. Ukrainian medical journal. Available at: <http://www.umj.com.ua/article/118334/medichna-reforma-roz-yasnennya-moz-ukrayini-shhodo-vikorystannia-klinichnykh-protokoliv>
33. Ustinov O. V. (2014). Standartyzatsiia nadannia medychnoi dopomohy v Ukraini: suchasnyi stan problemy [Standardization of medical care in Ukraine: the current state of the problem]. Ukrainian medical journal, 2 (100). Available at: <https://www.umj.com.ua/article/72108/standartizaciya-nadannia-medichnoi-dopomogi-v-ukraini-suchasnij-stan-problemi>
34. Iakovlieva L. V., Mishchenko O. Ya. (2016). Standartyzatsiia v sferi okhorony zdorovia. Farmatsevtychna entsyklopediia [Standardization of medical care in Ukraine: the current state of the problem.]. Ukrainian medical journal Available at: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/7846/standartizaciya-v-sistemi-okhoroni-zdorov-ya>.
35. Iarosh N. P. (2016) Normatyvno-pravove rehuliuвання розвитку standartyzatsii u sferi okhorony zdorovia naselennia Ukrainy [regulatory and legal regulation of the development of standardization in the field of public health in Ukraine.]. Economics and law of health care, 2, 76-80.
36. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected Interim guidance 28 January 2020. (2020). Available at: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
37. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines (2020). Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
38. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts Interim guidance 20 January 2020. (2020). Available at: [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspectednovel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-andmanagement-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspectednovel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-andmanagement-of-contacts)
39. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Early investigations (2020). Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance>
40. Novel Coronavirus (2019-nCoV) v2 Operational Support & Logistics (2020). Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200203-sitrep-14-ncov.pdf?sfvrsn=f7347413_4
41. WHO / 2019-nCoV / Surveillance Guidance / 2020.3 Global Surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV) Interim guidance v3 31 January 2020. (2020). Available at: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infectionwith-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infectionwith-novel-coronavirus-(2019-ncov))

*Резюме***ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИЮ КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННОГО РЕГЛАМЕНТА МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА КОРОНАВИРУСНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ (COVID – 19)****Д. Д. Дячук, О. Л. Зюков, Е. А. Ошивалова, Л. М. Вовк, А. В. Науменко, Н. Ю. Мельник, И. Н. Симак, Т. В. Черний, О. К. Билошицкая**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами (Киев)

Стандартизация занимает ведущее место в системе управленческих инструментов по регулированию качества в сфере здравоохранения. Актуальность противодействия распространению коронавирусной болезни (COVID-19) ставит перед специалистами здравоохранения задачу разработки стандарта медицинской помощи.

Цель исследования. Разработка и внедрение клинического маршрута пациента с острым респираторным синдромом, определенным случаем коронавирусной болезни (COVID-19) для учреждений здравоохранения.

Материал и методы. В Государственном научном учреждении «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами сформирован клинический маршрут пациента в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами Украины и современными научными литературными данными по актуальным вопросам профилактики коронавирусной болезни (COVID-19).

Результаты. Клинический маршрут пациента представлен на 127 страницах и включает организацию оказания медицинской помощи, описание мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе, экстренную медицинскую помощь, госпитальный этап медицинской помощи, 29 приложений, 10 блок-схем, 11 инструкций и реестры.

Выводы. Клинический маршрут пациента с острым респираторным синдромом, определенным случаем коронавирусной болезни (COVID-19) представляет собой новый клиничко-организационный документ, который является инструментом управления клинического менеджмента с возможностью осуществления управления обновлениями в соответствии с современными научными достижениями, и лежит в основе интегрированного подхода в здравоохранении.

Ключевые слова: стандарт медицинской помощи, клинический маршрут пациента, коронавирусная болезнь (COVID-19).

Summary

APPROACHES TO THE DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF CLINICAL AND ORGANIZATIONAL REGULATIONS FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH SYMPTOMS OF SUSPECTED CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19)

Dmitro D. Dyachuk, Oleg L. Zyukov, Olena O. Oshyvalova, Lidiia M. Vovk, Oleksandr V. Naumenko, Nataliia Y. Melnyk, Igor M. Simak, Tatiana V. Chernii, Oksana K. Biloshytska

State Scientific Institution "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration (Kyiv)

Standardization occupies a leading position in the system of tools of quality management in health care. The urgency of counteracting the spread of coronavirus disease (COVID-19) poses a task for health professionals to develop a standard of medical care.

The aim of the study. Development and implementation of a clinical route for a patient with acute respiratory syndrome, identified case of coronavirus disease (COVID-19) for health care facilities.

Material and methods. The State Scientific Institution "Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration has formed a clinical route of the patient in accordance with current legislation of Ukraine and modern scientific literary sources on relevant issues of coronavirus disease (COVID-19) prevention.

Results. The patient's clinical route is presented on 127 pages, which includes the organization of provision of medical care, a description of outpatient activities, emergency care, hospital care, 29 appendices, 10 flowcharts, 11 instructions and registers.

Conclusions. The clinical route of a patient with acute respiratory syndrome, identified case of coronavirus disease (COVID-19) is a new clinical and organizational document that is clinical management tool that manages updates in accordance with current scientific developments and underpins an integrated approach to healthcare.

Key words: standard of medical care, clinical route of the patient, coronavirus disease (COVID-19).

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 24.05.2020

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом керівника ЗОЗ
 від «__» __ 2020 р. №__

**КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА З СИМПТОМАМИ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ,
 ВИЗНАЧЕНИМ ВИПАДКОМ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)**

(версія 2 від 22.05.2020 р.)



Клінічний маршрут пацієнта з симптомами
 гострого респіраторного синдрому,
 визначеним (COVID-19)
 DOI: <https://doi.org/10.31612/2019-ncov-2>

2020 р.

Авторська група:

- 1 Дячук Д.Д. – Директор Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.мед.н., ст.н.спів., член-кор. НАМН України
- 2 Зюков О.Л. – Головний лікар, заступник директора з клінічної роботи Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.мед.н., професор
- 3 Ошивалова О.О. – Заступник головного лікаря з організаційно-методичної роботи та якості надання медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
- 4 Вовк Л.М. – Лікар-інфекціоніст кабінету інфекційних захворювань Консультативно-діагностичного центру Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
- 5 Науменко О.В. – Завідувач Центру стаціонарної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії, к.мед.н.
- 6 Мельник Н.Ю. – Завідувач Дитячого консультативно-лікувального центру Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
- 7 Сімак І.М. – Завідувач станції швидкої медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- 8 Черній Т.В. – Провідний науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.мед.н., доцент
- 9 Білошицька О.К. – Провідний інженер-програміст Інформаційно-технічного центру Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Взяли участь:

- 1 Безprozвання В.М. – Заступник головного лікаря з медичної частини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.н.держ.упр.
- 2 Рубан О.Є. – Заступник головного лікаря з медсестринства Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- 3 Луганська Л.О. – Завідувач Центру первинної медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.н.держ.упр.
- 4 Горлач Т.М. – Завідувач Лікарської амбулаторії №6 Центру первинної медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами
- 5 Ласиця Т.С. – Завідувач Навчального центру «Інститут післядипломної освіти» Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, к.мед.н.
- 6 Горбунова О.В. – Лікар-профтолог кабінету профтології Консультативно-діагностичного центру Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Рецензенти:

- | | | |
|---|--------------|---|
| 1 | Горачук В.В. | – професор кафедри управління охороною здоров'я Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор |
| 2 | Матюха Л.Ф. | – завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор |
| 3 | Борщов С.П. | – в.о. завідувача наукового відділу і відділення інтенсивної терапії та детоксикації Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України, д.мед.н., ст.н.спів. |

*Схвалено Вченою радою
Державної наукової установи
«Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами
(протокол №4 від 24.04.2020 р.)*

© Авторський колектив, 2020
© ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, 2020

ЗМІСТ

Список скорочень	5
I. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ	6
1. Організаційні заходи закладу щодо надання медичної допомоги під час поширення COVID-19	6
II. АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИЙ ЕТАП	8
ЦПМСД	8
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	8
2. Проведення сортування потоків пацієнтів при відвідуванні ЦПМСД	9
3. Проведення сортування потоків звернень пацієнтів в телефонному режимі до ЦПМСД	9
4. Визначення випадку захворювання на COVID-19	10
5. Проведення огляду пацієнта та визначення тяжкості перебігу захворювання	10
6. Визначення тактики лікування пацієнтів	16
7. Моніторинг випадків	17
КДЦ	18
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	18
2. Проведення діагностичних досліджень	19
3. Спеціалізована консультативна допомога	19
III. ЕКСТРЕННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА	19
СШМД	19
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	19
2. Реєстрація виклику бригади	20
3. Дії бригади ЕМД на місці виклику при виявленні хворого (підозрілого) на COVID-19 на місці виклику	20
4. Ведення пацієнта	20
5. Госпіталізація	21
6. Оформлення медичної документації та критерії ефективності надання медичної допомоги	22
IV. ГОСПІТАЛЬНИЙ ЕТАП	22
Стационарні відділення визначених ЗОЗ	22
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	22
2. Визначення випадку захворювання на COVID-19 від	23
3. Проведення огляду пацієнта та визначення тяжкості перебігу захворювання	23
4. Визначення тактики лікування пацієнтів	25
5. Моніторинг випадків	26
Додатки, схеми, інструкції та реєстри до клінічного маршруту пацієнта	28-132
Перелік використаних інформаційних джерел	133
Лист внесення змін, доповнень	135

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АЗПСМ	-	Амбулаторія загальної практики сімейної медицини
ГРВІ	-	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРДС	-	Гострий респіраторний дистрес-синдром
ГРС	-	Гострий респіраторний синдром
ЕМД	-	Екстрена медична допомога
ЗОЗ	-	Заклад охорони здоров'я
ІФА	-	Імуноферментний аналіз
КДЦ	-	Консультативно-діагностичний центр
КМП	-	Клінічний маршрут пацієнта
КТМ	-	Кабінет телемедицини
Лікар МНС	-	Лікар медицини невідкладних станів
ММБ	-	Мобільна медична бригада
МОЗ	-	Міністерство охорони здоров'я
МСМО	-	Молодший спеціаліст з медичною освітою
НОФ	-	Назофарингіальний мазок
РЛЦ	-	Регіональний лабораторний центр
СШМД	-	Станція швидкої медичної допомоги
ФАП	-	Фельдшерсько-акушерський пункт
ЦПМСД	-	Центр первинної медико-санітарної допомоги
СВ визначених ЗОЗ	-	Стационарне відділення визначених ЗОЗ
COVID-19	-	COrona VIrus Disease (коронавірусне захворювання)
SARS-CoV-2	-	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2)

КЛІНІЧНИЙ МАРШРУТ ПАЦІЄНТА З СИМПТОМАМИ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО СИНДРОМУ, ВИЗНАЧЕНИМ ВИПАДКОМ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Положення клінічного маршруту пацієнта	Необхідні дії відповідно до медичного стандарту	Терміни виконання	Виконавці (ЗОЗ, структурний підрозділ закладу, посада, прізвище, ім'я та по батькові, телефон)	Індикатори якості медичної допомоги
1	2	3	4	5
І. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ				
І. Організаційні заходи закладу щодо надання медичної допомоги під час поширення COVID-19	1.1 Забезпечення надання медичної допомоги пацієнтам з симптомами гострого респіраторного захворювання відповідно до стандарту медичної допомоги COVID-19, затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) та протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852)	постійно	Керівник ЗОЗ, заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ	Наявність затвердженого КМП з симптомами ГРВС, підозрою на випадок (підтвердженим випадком) коронавірусної хвороби (COVID-19). Відсоток забезпечення від потреби відповідними ресурсами
	1.2 Організація проведення протиепідемічних заходів відповідно до затвердженого плану (з урахуванням положень наказу МОЗ України від 11.08.2014 р. № 552 «Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Дезінфекція, передстерилізаційне очищення та стерилізація медичних виробів в закладах охорони здоров'я», розпорядження керівника ДУС від 16.03.2020 р. №75, наказу МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р.,	постійно	Керівник ЗОЗ, заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ	Затверджений та погоджений в ЦПМ «План протиепідемічної готовності та проведення протиепідемічних заходів у разі занесення та поширення коронавірусної інфекції COVID 19 серед контингенту, що

6

1	2	3	4	5
	затвердженими наказом МОЗ України №827) 1.3 Підвищення поінформованості лікарів та МСМО з сучасних аспектів надання медичної допомоги пацієнтам з ГРВІ та підозрою на SARS-CoV-2 (COVID-19) (відповідно до наказу МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) шляхом проведення навчання медичного персоналу на робочих місцях (в умовах закладу)	постійно	Заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ	План-графік проведення навчання та інструктажів, відсоток осіб, охоплених навчанням
	1.4 При наданні медичної допомоги пацієнтам з ГРВІ та підозрою на SARS-CoV-2 (COVID-19) дотримуватись положень наказу МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) та наказу МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. «Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852)	постійно	Заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ, сімейні лікарі та МСМО	Затверджений КМП з симптомами ГРВС, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19)
	1.5 Виклики до пацієнтів, які за результатами опитування є підозрілими щодо інфікування на SARS-CoV-2 (COVID-19) або з підтвердженими випадками, з метою госпіталізації до спеціалізованого закладу, здійснюють бригади СШ(Е)МД. Примітка: у випадку загострення епідеміологічної ситуації порядок виїзду бригади ЕМД може бути змінений	постійно	Заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ, сімейні лікарі та МСМО; Директор СШМД	Затверджений КМП з симптомами ГРС, визначеним випадком коронавірусної хвороби (COVID-19)
	1.6. Обстеження медичних працівників ЗОЗ проводиться один раз на 30 днів (до отримання	Постійно до стабілізації	Заступник керівника ЗОЗ з медичного	Наявний графік проведення тестування

1	2	3	4	5
	перших позитивних результатів у конкретної особи) методом ІФА з визначенням Ig M, Ig G до SARS-CoV-2 та шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР якщо ІФА позитивні, окрім категорій медичних працівників зазначених у наказі МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30)	епідеміологічної ситуації	обслуговування населення, завідувачі АЗПСМ	медичних працівників ЗОЗ. Відсоток позитивних результатів обстеження
II. АМБУЛАТОРНО-ПОЛІКЛІНІЧНИЙ ЕТАП				
ЦПМСД (блок-схема 1, блок-схема 2, блок-схема 3, блок-схема 4, блок-схема 5, блок-схема 6)				
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	1.1 Дотримання медичним персоналом, який надає медичну допомогу хворим з підозрою на COVID-19, правил індивідуального захисту та раціонального використання ЗІЗ відповідно до Додатку 6 «Раціональне використання засобів індивідуального захисту при захворюванні на COVID-19» та Додатку 7 «Заходи з профілактики інфекцій та інфекційний контроль під час надання медичної допомоги пацієнту, який підлягає визначенню випадку COVID-19» Стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 1) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 1) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 1) 4. Сімейний лікар в складі ММБ (Інструкція 1) 5. Лікар-спеціаліст та МСМО діагностичних підрозділів КДЦ (Інструкція 1)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 1
	1.2 Надання всім пацієнтам з ГРС (батькам та опікунам дітей) інформації щодо профілактики поширення коронавірусної хвороби (Додаток 1, Додаток 2)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 1) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 ,

1	2	3	4	5
			(Інструкція 1) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 1) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 1) 5. Лікар-спеціаліст та МСМО діагностичних підрозділів КДЦ (Інструкція 1)	Інструкція 4, Інструкція 5
2. Проведення сортування потоків пацієнтів при відвідуванні ЗОЗ	2.1 Проведення дистанційної термометрії всім пацієнтам та співробітникам ЗОЗ при вході до закладу	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	МСМО хол АЗПСМ (Інструкція 6)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 6
	2.2 Направлення осіб, що мають підвищення температури тіла за результатами дистанційної термометрії, до кабінету прийому пацієнтів з ознаками ГРС через окремий вхід	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	МСМО хол АЗПСМ (Інструкція 6)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 6
	2.3 Направлення осіб з ознаками ГРС до кабінету прийому пацієнтів з ознаками ГРС через окремий вхід	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	МСМО хол АЗПСМ (Інструкція 6)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 6
3. Проведення сортування потоків звернень пацієнтів в телефонному режимі до ЗОЗ	3.1 Переадресація виклику черговому сімейному лікарю АЗПСМ при зверненні до Call-center	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	МСМО Call-center (Інструкція 7)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 7
	3.2 Переадресація виклику черговому сімейному лікарю АЗПСМ при зверненні в КТМ	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	МСМО КТМ (Інструкція 5)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 5
	3.3 Переадресація виклику черговому сімейному лікарю АЗПСМ при зверненні телефоном в	Постійно до стабілізації	МСМО реєстратури АЗПСМ	Наявність на робочих місцях та ознайомлення

1	2	3	4	5
	реєстратуру	епідеміологічної ситуації	(Інструкція 8)	персоналу під підпис з <u>Інструкцією 8</u>
	3.4 Переадресація виклику черговому сімейному лікарю АЗПСМ при зверненні в бюро викликів СШМД	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	фельдшер бюро викликів СШМД (Інструкція 9)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з <u>Інструкцією 9</u>
4. Визначення випадку захворювання на COVID-19	4.1 Визначення випадку захворювання на COVID-19 відповідно до Додатку 2 «Визначення випадку захворювання на COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. з використанням опитувальника (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 3, Додаток 4)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з <u>Інструкцією 2</u> , <u>Інструкцією 3</u> , <u>Інструкцією 4</u> Ведення <u>реєстру 9</u> (ММБ)
5. Проведення огляду пацієнта та визначення тяжкості перебігу захворювання	5.1 Клінічний огляд пацієнта та визначення симптомів коронавірусної хвороби відповідно до Додатку 10 «Клінічні синдроми, пов'язані COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 5). 5.1.1 Оцінка важкості стану дітей від 0 до 5 років – відповідно до КМ «Інтегроване ведення хвороб дитячого віку» (Додаток 6)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з <u>Інструкцією 2</u> , <u>Інструкцією 3</u> , <u>Інструкцією 4</u> Ведення <u>реєстру 1</u> (кабінет прийому пацієнтів з ГРС) Ведення <u>реєстру 2</u> (АЗПСМ) Ведення <u>реєстру 12</u> (АЗПСМ)

1	2	3	4	5
	5.2. Обстеження пацієнтів, які за клінічними ознаками можуть бути визначені як підозрілі щодо інфікування COVID-19 (або з визначеними клінічними ознаками хвороби) проводиться шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР та дослідженням крові на Ig M до SARS-CoV-2 методом ІФА, якщо ПЛР негативна (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30). 5.2.1. Взяття мазків з носу та зіву для проведення тестування на SARS-CoV-2 відповідно до Додатку 3 «Відбір, зберігання та транспортування зразків матеріалів для тестування на SARS-CoV-2» до «Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 7). 5.2.2. Упаковка зразків, передача для транспортування до лабораторії фельдшеру з МНС СШМД (фахівцю ММБ) (Додаток 7). 5.2.3. Заповнення направлення на дослідження SARS-CoV-2 відповідно до Додатку 4 «Направлення на лабораторне тестування матеріалу від особи, яка відповідає визначенню випадку COVID-19» до Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 5. Фельдшер МНС СШМД (Інструкція 10)	Ведення <i>ресстру 19, ресстру 20</i> (кабінет прийому пацієнтів з ГРС) Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4, Інструкцією 10 Ведення <i>ресстру 3</i> (кабінет прийому пацієнтів з ГРС)
	5.2.3. Заповнення направлення на дослідження SARS-CoV-2 відповідно до Додатку 4 «Направлення на лабораторне тестування матеріалу від особи, яка відповідає визначенню випадку COVID-19» до Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4

1	2	3	4	5
	від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 8)		МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	
	5.2.4 Доставка біологічного матеріалу для проведення дослідження на SARS-CoV-2 до визначеного регіонального лабораторного центру (вказати назву, адресу, телефон для зв'язку)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Фельдшер СШМД (Інструкція 10) 2. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочому місці та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 4 , Інструкцією 10
	5.2.5 Визначення доцільності проведення швидкого тесту на IgG/IgM до вірусу SARS-CoV-2 (Додаток 9)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 Ведення <i>ресестру 4 (кабінет прийому пацієнтів з ГРС)</i>
	5.2.6 Заповнення екстреного повідомлення відповідно до наказу МОЗ України №1 від 10.01.2006 р. (із змінами від 19.04.2013 р.) «Про затвердження форм первинної облікової документації з інфекційної, дерматовенерологічної, онкологічної захворюваності та інструкцій щодо їх заповнення» (Додаток 10)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4

1	2	3	4	5
	5.2.7 Визначення контактних осіб відповідно до Додатку 2 «Визначення випадку захворювання на COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 3). 5.2.8 В подальшому за Актом обстеження епідеміологічного вогнища, який надається ЦПМСД, провести обстеження контактних осіб методом забору матеріалу на SARS-CoV-2 шляхом виїзду ММБ (наказ МОЗ України №827 від 09.04.2020 р.) 5.3 Обстеження пацієнтів з ознаками пневмонії проводиться шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР та дослідження крові на Ig M до SARS-CoV-2 методом ІФА (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30).	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4. Ведення реєстру 7, реєстру 11 (АЗПСМ) Ведення реєстру 15 (АЗПСМ)
	5.3 Обстеження пацієнтів з ознаками пневмонії проводиться шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР та дослідження крові на Ig M до SARS-CoV-2 методом ІФА (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30).	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 5. Фельдшер МНС	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4, Інструкцією 10 Ведення реєстру 3 (кабінет прийому пацієнтів з ГРС)

1	2	3	4	5
	5.4 При неможливості протягом однієї доби проведення обстеження шляхом визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР обстеження пацієнтів, які за клінічними ознаками можуть бути визначені як підозрілі щодо інфікування COVID-19 (або з визначеними клінічними ознаками хвороби, або з ознаками пневмонії), проводиться методом ІФА з визначенням Ig M до SARS-CoV-2 (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30))	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	СШМД (Інструкція 10) 1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 5. Фельдшер МНС СШМД (Інструкція 10)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4, Інструкцією 10 Ведення ресесу 3 (кабінет прийому пацієнтів з ГРС)
	5.5.1 Встановлення попереднього діагнозу та визначення тяжкості перебігу захворювання відповідно до Стандарту 2 «Амбулаторно-поліклінічна допомога пацієнтам з підозрою на COVID-19» і Стандарту 3 «Стационарне лікування пацієнтів з COVID-19», затверджених наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 11). 5.5.2 Встановлення попереднього діагнозу та визначення тяжкості перебігу захворювання у дітей (Додаток 12)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 4. Ведення ресесу 4, ресесу 5, ресесу 8 (АЗПСМ) Ведення ресесу 13, ресесу 14 (АЗПСМ)
	5.6.1 Обстеження осіб, які контактували з підтвердженим випадком коронавірусної хвороби (COVID-19) проводиться на 14 добу	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з

1	2	3	4	5
	після контакту шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР, або при неможливості проведення такого дослідження протягом однієї доби, методом ІФА з визначенням Іg М до SARS-CoV-2 (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30)) 5.6.2 Відбір, зберігання та транспортування зразків матеріалів для тестування на наявність коронавірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР здійснюється відповідно до «Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 7)	ситуації	2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 5. Фельдшер МНС СШМД (Інструкція 10)	Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4, Інструкцією 10 Ведення <i>ресестру 3</i> (<i>кабінет прийому пацієнтів з ГРС</i>)
	5.7.1 Обстеження осіб, які потребують планової госпіталізації або операції проводяться шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР обов'язково для осіб з імуносупресією, для інших груп методом ІФА з визначенням Іg М до SARS-CoV-2 та методом ПЛР, якщо ІФА позитивне (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30)). 5.7.2 Організовує обстеження пацієнта лікуючий лікар, який направляє на госпіталізацію або безпосередньо в ЗОЗ, або через направлення ММБ за місцем перебування пацієнта (відповідно до наказу МОЗ України № 1109 від 12.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»»)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4) 5. Фельдшер МНС СШМД (Інструкція 10)	Наявність на робочих місцях та ознаявлення персоналу під підпис з Інструкцією 2, Інструкцією 3, Інструкцією 4, Інструкцією 10 Ведення <i>ресестру 3</i> (<i>кабінет прийому пацієнтів з ГРС</i>)

1	2	3	4	5
6. Визначення тактики лікування пацієнтів	(Додаток 31) 5.7.3. Відбір, зберігання та транспортування зразків матеріалів для тестування на наявність коронавірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР здійснюється відповідно до «Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 7) 5.7.4.Рішення про госпіталізацію приймається у разі наявності первинного негативного результату (відповідно до наказу МОЗ України № 1109 від 12.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 31) 6.1.1 Призначення лікування при легкому перебігу захворювання в амбулаторних умовах з рекомендацією про самоізоляцію пацієнта відповідно до Стандарту 2 «Амбулаторно-поліклінічна допомога пацієнтам з підозрою на COVID -19», затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 13). 6.1.2 Визначення тактики лікування дітей та призначення симптоматичної терапії відповідно до КМ «грип/ГРВІ», дітям, які підлягають амбулаторному лікуванню (Додаток 14). 6.1.3 Надання інформації щодо дотримання профілактичних заходів при перебуванні на амбулаторному лікуванні (Додаток 2) 6.1.4 Узгодження каналів зв'язку для моніторингу клінічного стану та частоти такого моніторингу з сімейним лікарем АЗПСМ	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкції 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 .

1	2	3	4	5
	6.2 Направлення на госпіталізацію пацієнтів з середнім, тяжким перебігом та критично важким станом відповідно до Стандарту 2 «Амбулаторно-поліклінічна допомога пацієнтам з підозрою на COVID-19» і Стандарту 3 «Стационарне лікування пацієнтів з COVID-19», затверджених наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. через диспетчера станції ШМД (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 13 , Додаток 14)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар та МСМО кабінету прийому пацієнтів з проявами ГРВІ АЗПСМ (Інструкція 2) 4. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 .
7. Моніторинг випадків	7.1.1 Дистанційний моніторинг клінічного стану пацієнтів з легким перебігом захворювання (Додаток 15). 7.1.2 Клінічний огляд – на 2-му тижні від початку хвороби (Додаток 13 , Додаток 14) 7.1.3 Оцінка динаміки важкості стану пацієнта та необхідності госпіталізації (Додаток 13 , Додаток 14) 7.2.1 Проведення дистанційного моніторингу за станом здоров'я контактних осіб (Додаток 15) 7.2.2 При появі ознак ГРС, огляд пацієнта сімейним лікарем АЗПСМ в складі ММБ (Додаток 13 , Додаток 14)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 .
	7.3.1 При виписці із стаціонарного підрозділу спеціалізованого закладу пацієнт перебуває на дистанційному моніторингу стану здоров'я у сімейного лікаря АЗПСМ (Додаток 16)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 .

1	2	3	4	5
	7.3.2 При погіршенні стану здоров'я, огляд пацієнта сімейного лікаря АЗПСМ в складі ММБ (Додаток 13 , Додаток 14)		МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Інструкцією 3 , Інструкцією 4 . Ведення ресурсу 18 (АЗПСМ) Ведення ресурсу 17 (АЗПСМ)
	7.4 Проведення лабораторної оцінки одужання пацієнта шляхом відбору та транспортування зразків матеріалів для тестування на наявність коронавірусу SARS-CoV-2 методом ПЛР у відповідно до «Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 7)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	1. Сімейний лікар та МСМО АЗПСМ (Інструкція 2) 2. Сімейний лікар та МСМО ФАП АЗПСМ (Інструкція 3) 3. Сімейний лікар АЗПСМ в складі ММБ (Інструкція 4)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2 , Інструкцією 3 , Інструкцією 4 .
КДЦ (блок-схема 9)				
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	1.1 Дотримання медичним персоналом, який надає медичну хворим з підозрою на COVID-19, правил індивідуального захисту та раціонального використання ЗІЗ відповідно до Додатку 6 «Раціональне використання засобів індивідуального захисту при захворюванні на COVID-19» та Додатку 7 «Заходи з профілактики інфекцій та інфекційний контроль під час надання медичної допомоги пацієнту, який підлягає визначенню випадку COVID-19» Стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.20 р. №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827)	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	Лікар спеціаліст та МСМО підрозділів КДЦ (Інструкція 1)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 1
	1.2 Проведення обстеження працівників лабораторій , які обробляють зразки з дихальних	Постійно до стабілізації	Керівник ЗОЗ, заступник керівника ЗОЗ 3	Наявний графік проведення тестування

1	2	3	4	5
	шляхів отримані від хворих на COVID-19 один раз на 14 днів (до отримання перших позитивних результатів у конкретної особи) методом ІФА з визначенням Ig M, Ig G до SARS-CoV-2 та шляхом забору НОФ мазку для визначення ДНК SARS-CoV-2 методом ПЛР, якщо ІФА позитивне (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30).	епідеміологічної ситуації	медичного обслуговування населення, завідувач лабораторії	співробітників лабораторії. Відсоток позитивних результатів обстеження
2. Проведення діагностичних досліджень	2.1 Клініко-діагностична лабораторія КДЦ – проведення діагностичних лабораторних досліджень у відповідності до призначень лікаря амбулаторно-поліклінічного або госпітального етапів (Додаток 17, Додаток 18, Додаток 19) 2.2. Рентгенологічне відділення КДЦ – проведення рентгенодіагностичних досліджень у відповідності до призначень лікаря амбулаторно-поліклінічного або госпітального етапів (Додаток 17, Додаток 18, Додаток 19)	При зверненні пацієнта	Лікар-лаборант, фельдшер-лаборант (відповідно до посадової інструкції)	Своєчасне забезпечення лабораторної діагностики
3. Спеціалізована консультативна допомога	3.1.1 Спеціалісти підрозділів КДЦ – надання консультативної допомоги дорослим та дітям при поліорганній патології у пацієнта за призначенням лікаря первинної медичної допомоги або лікаря стаціонарних підрозділів.	При зверненні пацієнта	Лікар спеціаліст: кардіолог, ендокринолог, невропатолог, отоларинголог, пульмонолог, інфекціоніст (відповідно до посадової інструкції)	Своєчасне надання консультативної допомоги
ІІІ. ЕКСТРЕННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА				
СШМД (блок-схема 7, блок-схема 8)				
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та	1.1 Дотримання медичним персоналом, який надає медичну хворим з підозрою на COVID-19, правил індивідуального захисту та раціонального використання ЗІЗ відповідно до Додатку 6 «Раціональне використання засобів індивідуального захисту при захворюванні на	Під час звернення пацієнта про допомогу	1. Лікар з МНС 2. Фельдшери з МНС. (Інструкція 1)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 1

1	2	3	4	5
медичного персоналу	COVID-19» та Додатку 7 «Заходи з профілактики інфекцій та інфекційний контроль під час надання медичної допомоги пацієнту, який підлягає визначенню випадку COVID-19» Стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.20 р. №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) 1.2 Надання всім пацієнтам з ГРС інформації щодо профілактики поширення коронавірусної хвороби (Додаток 1, Додаток 2)	Під час звернення пацієнта про допомогу	1. Лікар з МНС. 2. Фельдшери з МНС. (Інструкція 1)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 1
2. Реєстрація виклику	2.1 Прийом звернення у бюро викликів станції ШМД за телефонним номером виклику екстреної медичної допомоги з метою визначення випадку звернення	Під час звернення пацієнта про допомогу	Фельдшер з МНС (приймання викликів) станції ШМД (Інструкція 2)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 2
3. Дії бригади ЕМД на місці виявленні хворого (підозрілого) на COVID-19 на місці виклику, згідно з чинним визначенням випадку захворювання на COVID-19	3.1 Персонал бригади ЕМД визначає випадок захворювання на COVID-19 відповідно до Додатку 2 «Визначення випадку захворювання на COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. з використанням опитувальника (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 3, Додаток 4) 3.2. Персонал бригади ЕМД використовує ЗІЗ (Додаток 24).	Під час виклику до пацієнта або надання медичної допомоги в умовах медичної амбулаторії	1. Лікар з МНС. (Інструкція 11) 2. Фельдшери з МНС (Інструкція 11)	Наявність у лікаря з МНС відповідного клінічного маршруту пацієнта екстреної медичної допомоги
4. Ведення пацієнта	4.1 Проводиться ведення пацієнта на до госпітального етапу відповідно до Додатку 25, Додатку 26	Під час виклику до пацієнта або надання медичної допомоги в умовах медичної	1. Лікар з МНС. (відповідно до посадової інструкції) 2. Фельдшери з МНС	Наявність у лікаря з МНС відповідного клінічного маршруту пацієнта екстреної

1	2	3	4	5
		амбулаторії. У зв'язку з необхідністю надання екстреної допомоги окремі пункти протоколу можуть виконуватися одночасно (наприклад збір анамнезу та підготовка до реєстрації, дефібриляції, апаратної ШВЛ, ЕКГ)	(відповідно до посадової інструкції)	медичної допомоги
5. Госпіталізація	5.1 Визначення потреби в наданні стаціонарної медичної допомоги та здійснення процедури госпіталізації пацієнта (Додаток 27, Додаток 28) відповідно до Стандарту екстреної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. №722 (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) 5.2 Лікар бригади ЕМД повинен повідомити по телефону приймаючий заклад охорони здоров'я про госпіталізацію пацієнта. 5.3 Вагітні жінки з підозрою на COVID-19 госпіталізуються в пологовий заклад, визначений структурним підрозділом з питань охорони здоров'я відповідної адміністративної території, не залежно від віку гестації (Зміни до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба	Під час виклику до пацієнта	1. Лікар з МНС. (відповідно до посадової інструкції) 2. Фельдшери з МНС (відповідно до посадової інструкції)	Наявність у лікаря з МНС відповідного клінічного маршруту пацієнта екстреної медичної допомоги

1	2	3	4	5
	(COVID-19)», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 березня 2020 року № 722, затверджені наказом МОЗ України №953 від 23.04.2020 р.)			
6. Оформлення медичної документації та критерії ефективності надання медичної допомоги	6.1 Персонал бригади ЕМД діє згідно з Додатком 29 відповідно до Стандарту екстреної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. №722 (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827)	1. Після огляду пацієнта та надання ЕМД. 2. Впродовж наступного робочого дня	1. Лікар з МНС (відповідно до посадової інструкції) 2. Відповідальний лікар чергової зміни станції ШМД (відповідно до посадової інструкції) 3. Завідувач станції ШМД (відповідно до посадової інструкції)	100% відповідності затвердженим критеріям оформлення «Карти виклику та виїзду швидкої медичної допомоги».
IV. ГОСПІТАЛЬНИЙ ЕТАП				
Стационарні відділення визначених ЗОЗ (блок-схема 10)				
1. Профілактика поширення захворювання: забезпечення безпеки пацієнтів та медичного персоналу	1.1 Дотримання медичним персоналом, який надає медичну хворим з підозрою на COVID-19, правил індивідуального захисту та раціонального використання ЗІЗ відповідно до Додатку 6 «Раціональне використання засобів індивідуального захисту при захворюванні на COVID-19» та Додатку 7 «Заходи з профілактики інфекцій та інфекційний контроль під час надання медичної допомоги пацієнту, який підлягає визначенню випадку COVID-19» Стандарту медичної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України від 28.03.2020 р. №722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827)	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (Інструкція 1)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з Інструкцією 1
	1.2 Надання всім пацієнтам з ГРС інформації щодо профілактики поширення коронавірусної хвороби	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного	Наявність на робочих місцях та ознайомлення

1	2	3	4	5
	(Додаток 1, Додаток 2)			персоналу з пам'ятками
	1.3 Проведення обстеження медичних працівників , які безпосередньо надають медичну допомогу хворим або проводять догляд за хворими на COVID-19 в умовах стаціонару ¹ раз на 14 днів (до отримання перших позитивних результатів у конкретної особи) методом ІФА з визначенням Ig M, Ig G до SARS-CoV-2 та методом ПЛР, якщо ІФА позитивне (відповідно до наказу МОЗ України №1227 від 20.05.2020 р. «Зміни до стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»» (Додаток 30).	Постійно до стабілізації епідеміологічної ситуації	Керівник ЗОЗ, заступник керівника ЗОЗ з медичного обслуговування населення, завідувач стаціонарного підрозділу	Наявний графік проведення тестування співробітників стаціонарного підрозділу. Відсоток позитивних результатів обстеження
2. Визначення випадку захворювання на COVID-19	2.1 Якщо до госпіталізації пацієнт не пройшов амбулаторно-поліклінічний етап , то проводиться визначення випадку захворювання на COVID-19 відповідно до Додатку 2 «Визначення випадку захворювання на COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. з використанням опитувальника (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 3, Додаток 4)	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше)
3. Проведення огляду пацієнта та визначення тяжкості перебігу захворювання	3.1 При госпіталізації пацієнта з ГРС середньої тяжкості проведення діагностичних заходів у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 17)	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Ведення <i>ресстру 16 (СВ визначеного ЗОЗ)</i>
	3.2 При госпіталізації пацієнта з ГРС з ГРС (пневмонією) важкого ступеню тяжкості та з ускладненнями (ГРДС, плеврит, поліорганна	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з

23

1	2	3	4	5
	недостатність проведення діагностичних заходів у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 18) 3.3 При госпіталізації пацієнта з ГРС з ГРС (пневмонією) важкого ступеню тяжкості та з ускладненнями (ГРДС, плеврит, поліорганна недостатність) проведення діагностичних заходів у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 19) 3.4 Якщо до госпіталізації пацієнт не пройшов амбулаторно-поліклінічний етап, то: 3.4.1 Проведення забору матеріалу на взяття мазків з носу та зіву для проведення тестування на SARS-CoV-2 відповідно до Додатку 3 «Відбір, зберігання та транспортування зразків матеріалів для тестування на SARS-CoV-2» до Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 7) 3.4.2 Упаковка зразків, передача для транспортування до лабораторії диспетчеру станції Ш(Е)МД (Додаток 7) 3.4.3 Заповнення направлення на дослідження SARS-CoV-2 відповідно до Додатку 4 «Направлення на лабораторне тестування матеріалу від особи, яка відповідає визначенню	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Ведення <i>реєстру 16 (СВ визначеного ЗОЗ)</i> Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Ведення <i>реєстру 16 (СВ визначеного ЗОЗ)</i> Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше)

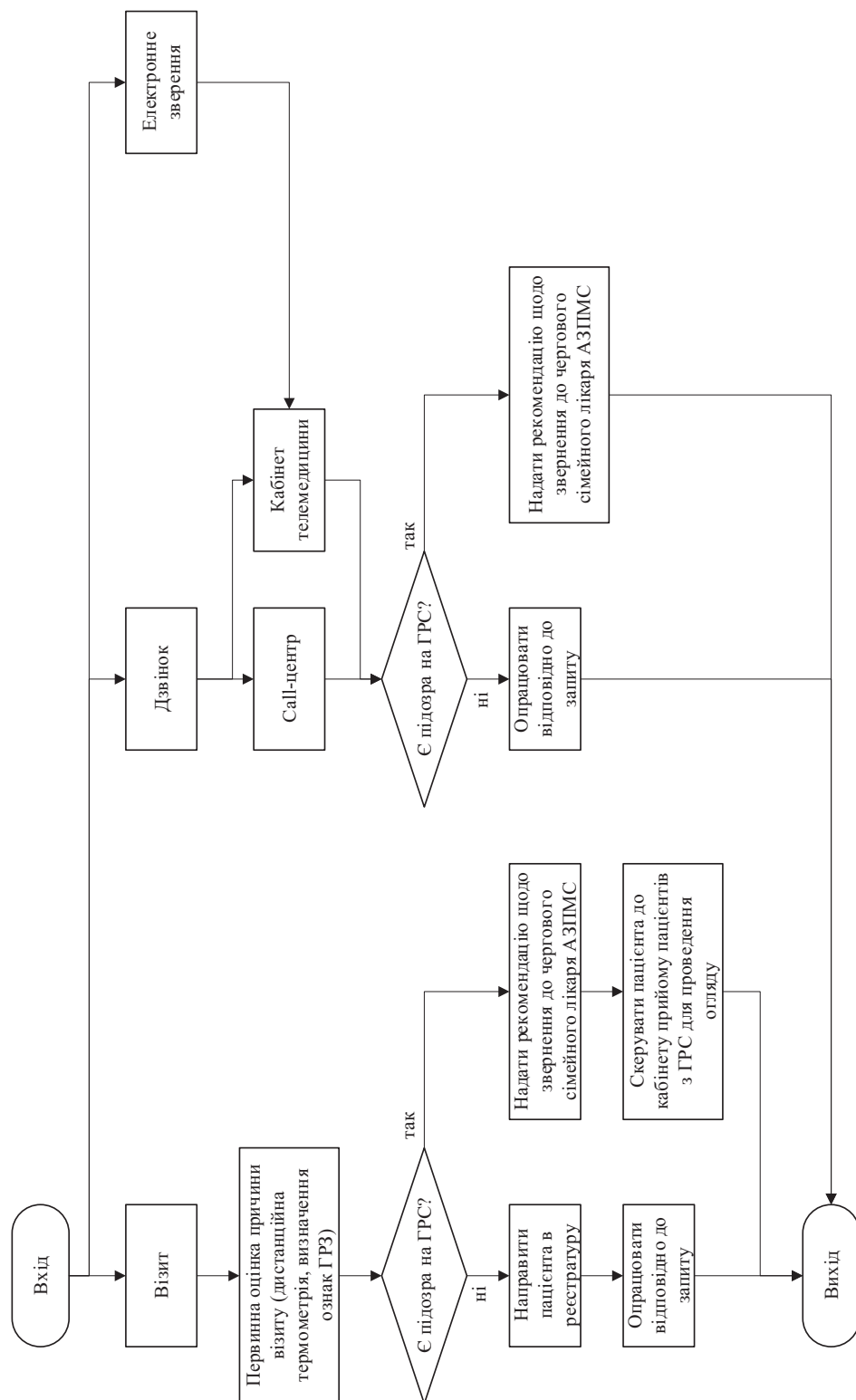
1	2	3	4	5
	випадку COVID-19» до Стандарту медичної допомоги «COVID-19» затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 8) 3.4.4 Заповнення екстреного повідомлення відповідно до наказу МОЗ України №1 від 10.01.2006 р. (із змінами від 19.04.2013 р.) «Про затвердження Форм первинної облікової документації з інфекційної, дерматовенерологічної, онкологічної захворюваності та інструкцій щодо їх заповнення» (Додаток 10) 3.4.5 Визначення контактних осіб відповідно до Додатку 2 «Визначення випадку захворювання на COVID-19» Стандарту медичної допомоги COVID-19 затвердженого наказом МОЗ України №722 від 28.03.2020 р. (із змінами від 09.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №827) (Додаток 3).	При госпіталізації пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше)
4. Визначення тактики лікування пацієнтів	4.1 Лікування пацієнта з підтвердженим COVID-19, захворювання середнього ступеню тяжкості (пацієнт належить до групи тяжкого і критичного перебігу) лікування проводиться у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 20, Додаток 21) з урахуванням особливостей перебігу у дітей (Додаток 22)			

1	2	3	4	5
	4.2 Лікування пацієнта з підтвердженим COVID-19, тяжкий перебіг проводиться у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 20, Додаток 21) з урахуванням особливостей перебігу у дітей (Додаток 22) 4.3 Лікування пацієнта з підтвердженим COVID-19, критичний перебіг (ГРДС, сепсис, поліорганна недостатність) проводиться у відповідності до Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 20, Додаток 21) з урахуванням особливостей перебігу у дітей (Додаток 22) 4.4 Призначення лікарських засобів здійснюється за умови отримання інформованої згоди відповідно до Додатку до Протоколу «Призначення та застосування лікарських засобів для можливого лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) в залежності від ступеня тяжкості», затвердженого наказом МОЗ України №762 від 02.04.2020 р. (із змінами від 10.04.2020 р., затвердженими наказом МОЗ України №852) (Додаток 23)	При госпіталізації пацієнта При госпіталізації пацієнта При госпіталізації пацієнта При виписці пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції) Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції) Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції) Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше) Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше)
5. Моніторинг випадків	5.1 При виписці зі стаціонарного підрозділу пацієнт передається на амбулаторно-поліклінічний етап для завершення лікування та дистанційного моніторингу стану здоров'я у сімейного лікаря			

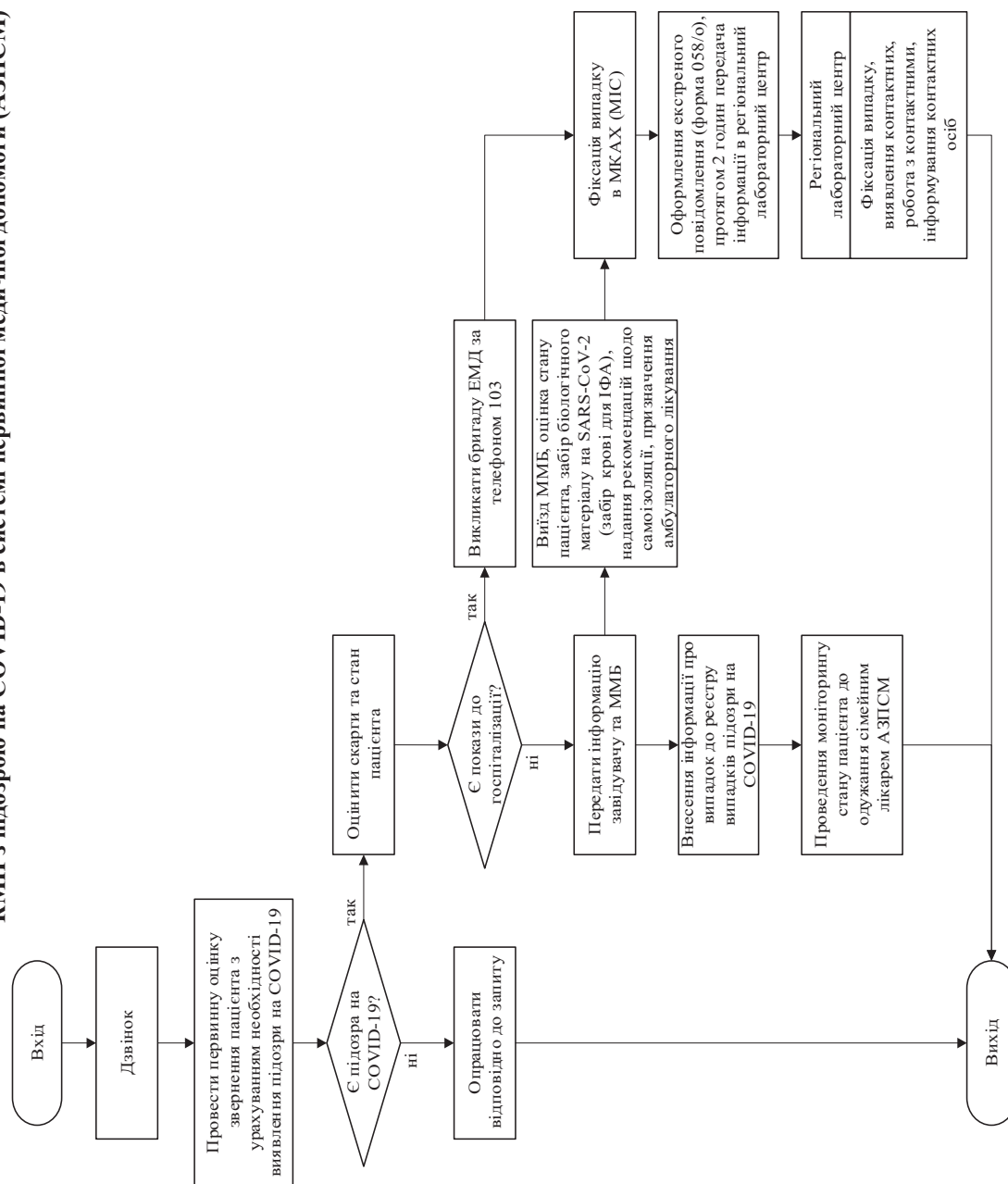
1	2	3	4	5
	АЗПСМ (Додаток 16)			документами (КМП, посадові інструкції, інше)
	5.2 Проведення лабораторної оцінки одужання пацієнта проводиться на амбулаторно-поліклінічному етапі під контролем сімейного лікаря АЗПСМ (забір біологічного матеріалу лікарем ММБ) (див. п. 7.2.1-7.2.4 Розділу «Амбулаторно-поліклінічна допомога»)	При клінічному одужання пацієнта	Лікар-спеціаліст та МСМО СВ визначеного ЗОЗ (відповідно до посадової інструкції)	Наявність на робочих місцях та ознайомлення персоналу під підпис з цільовими документами (КМП, посадові інструкції, інше)

Блок-схема 1

КМП з підозрою на COVID-19 на долікарському етапі в системі первинної медичної допомоги (АЗПМС)



Блок-схема 2
КМП з підозрою на COVID-19 в системі первинної медичної допомоги (АЗПСМ)



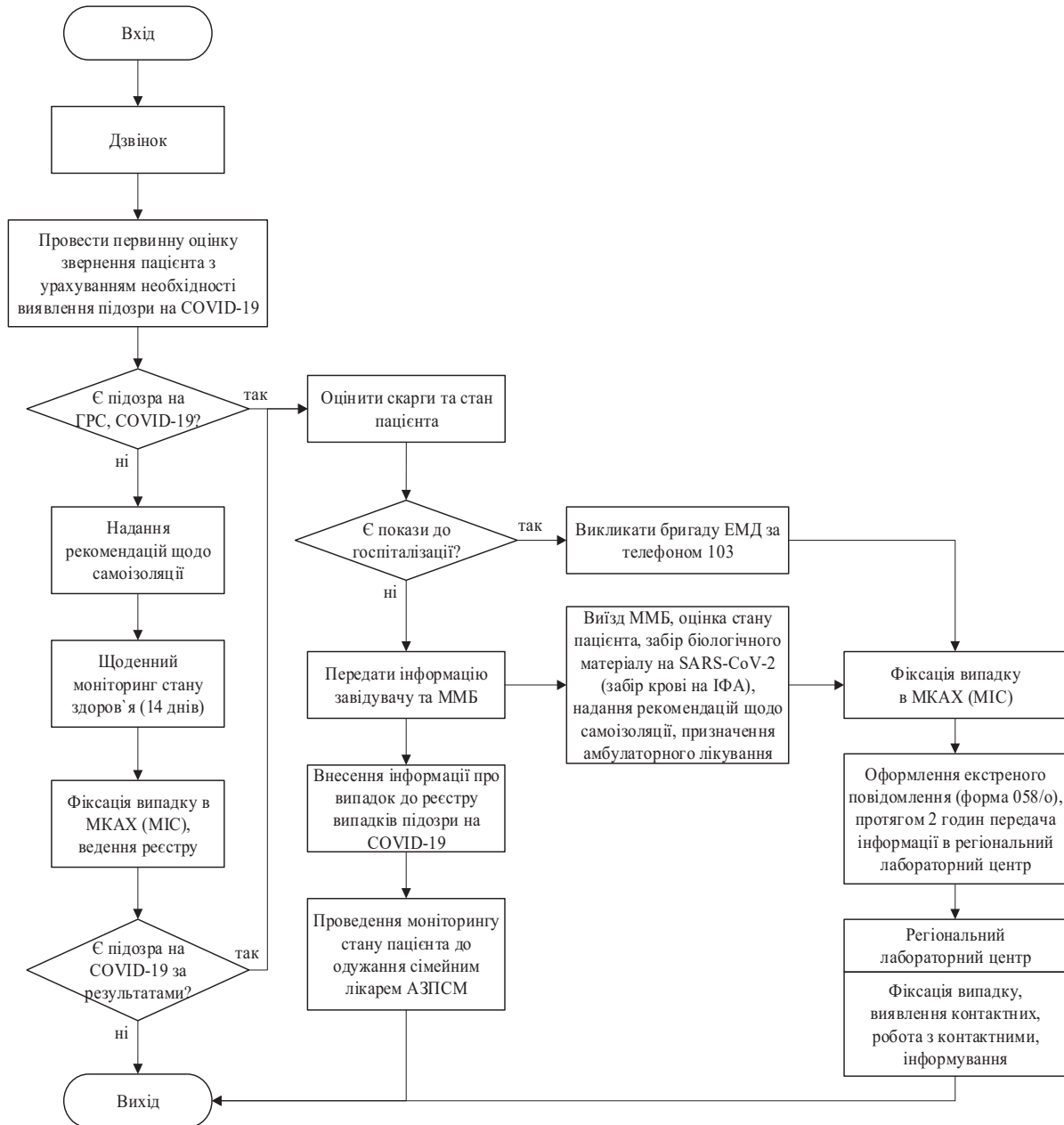
30

**КМП з підозрою на COVID-19 в системі первинної медичної допомоги
(кабінет прийому пацієнтів з ГРС) АЗПСМ**

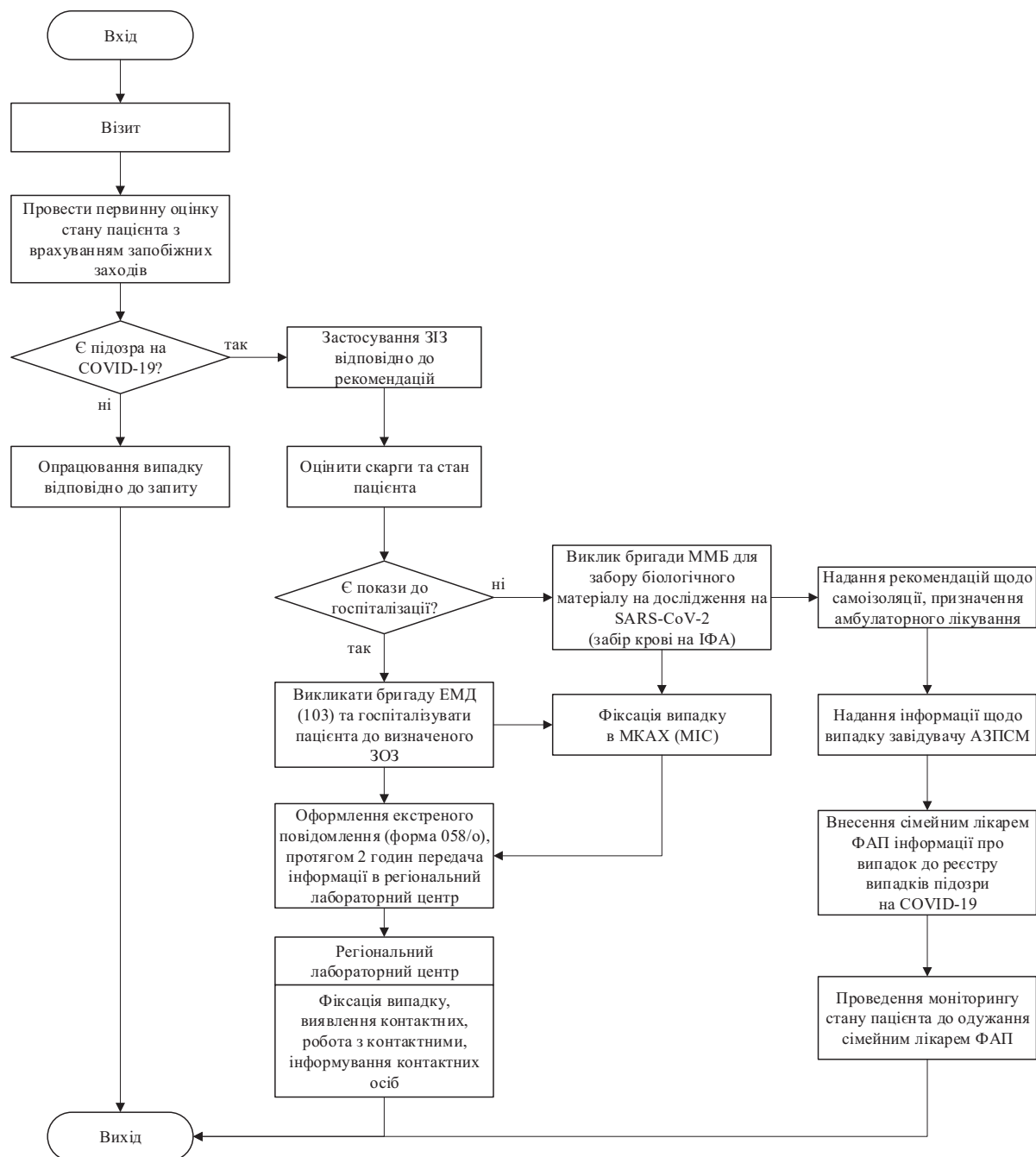


Блок-схема 4

**КМП контактних осіб пацієнтів з підтвердженим COVID-19
в системі первинної медичної допомоги (АЗПСМ)**

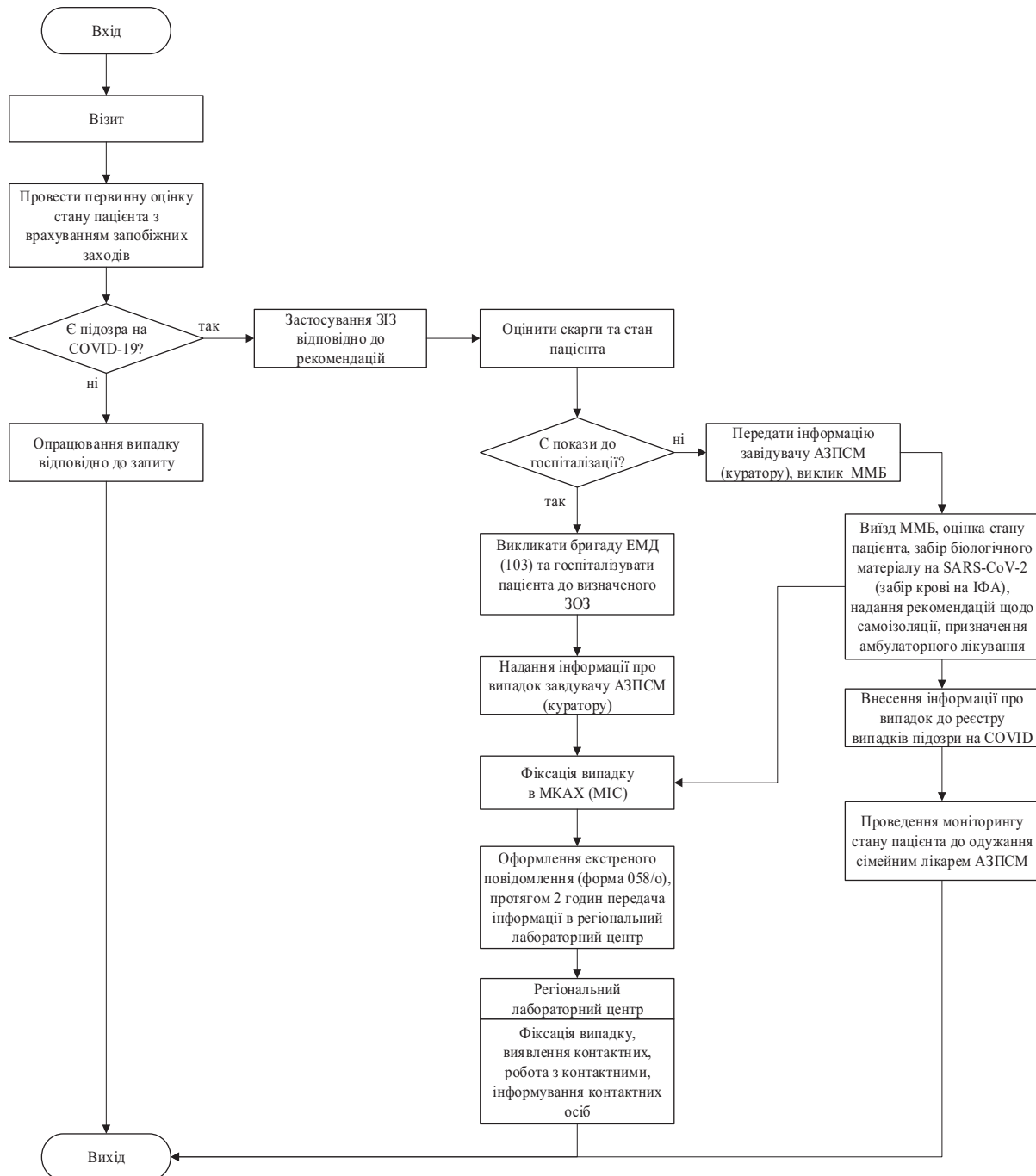


КМП з підозрою на COVID-19 в системі первинної медичної допомоги (ФАП АЗПСМ)

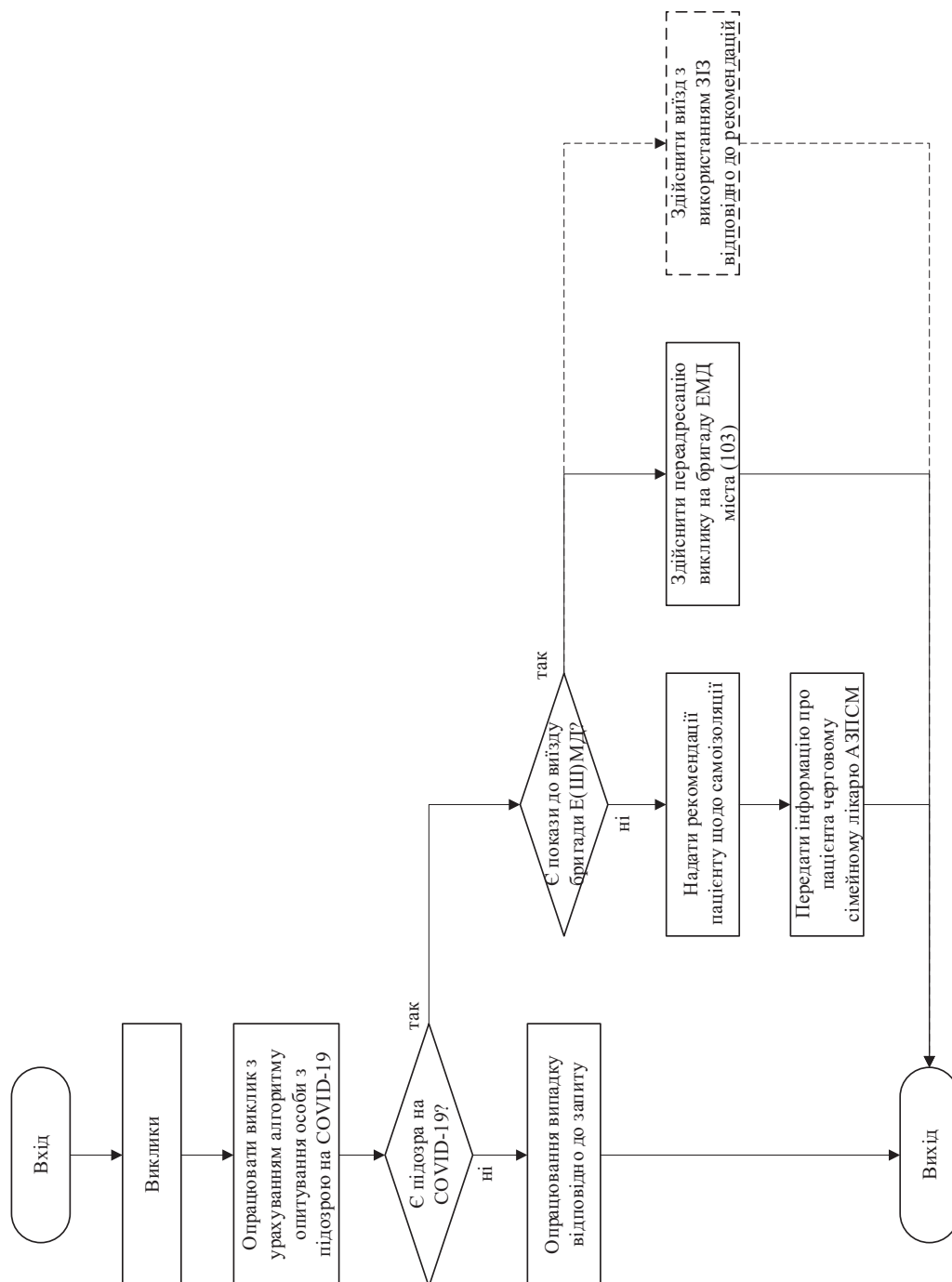


Блок-схема 6

КМП з підозрою на COVID-19 в системі первинної медичної допомоги (сестринські ФАП АЗПСМ)



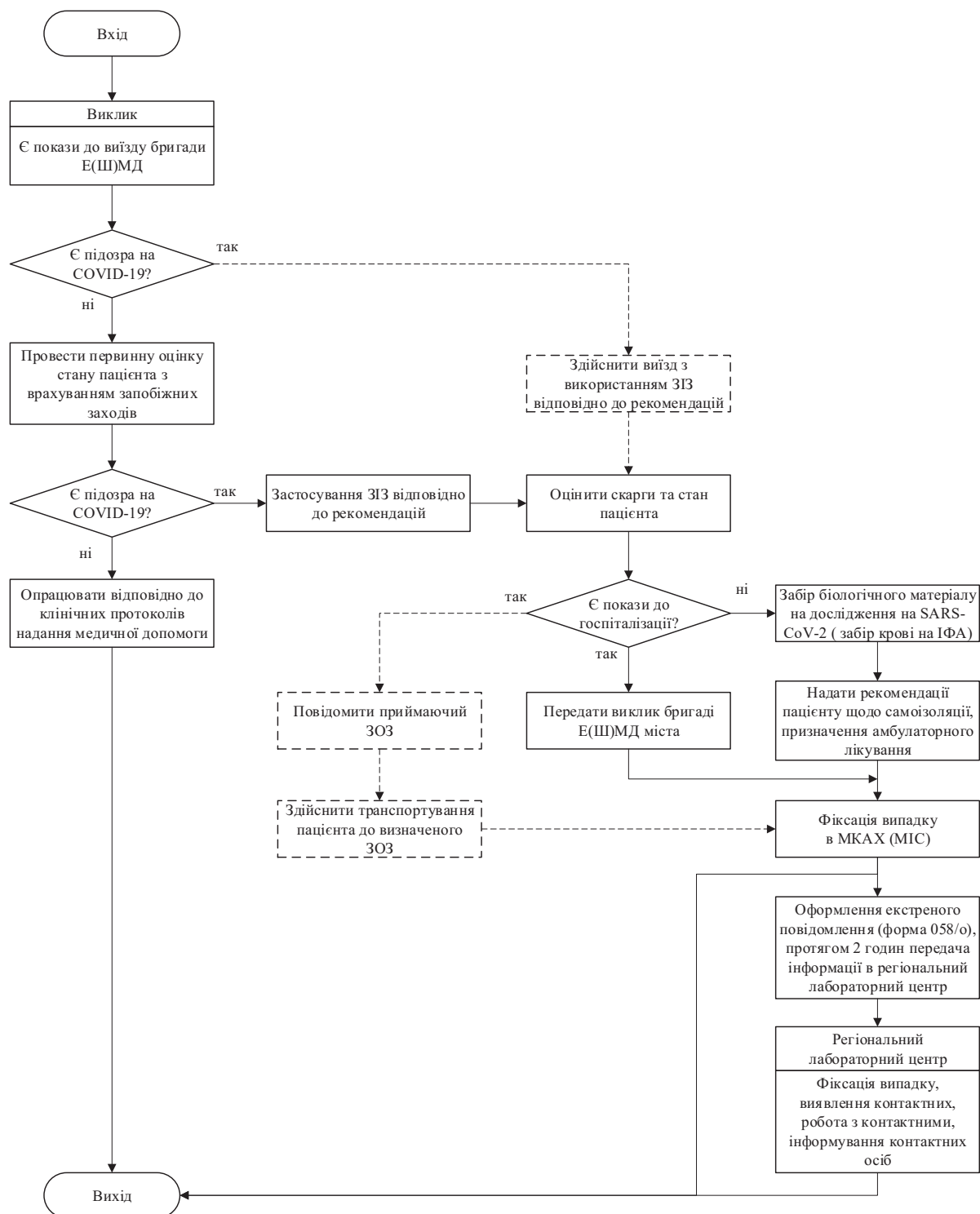
КМП з підозрою на COVID-19 в системі ЕМД (фельдшер з приймання викликів СШМД)



Умовні позначення: - - - - - при залученні бригаад СШМД для надання ЕМД пацієнтам з COVID

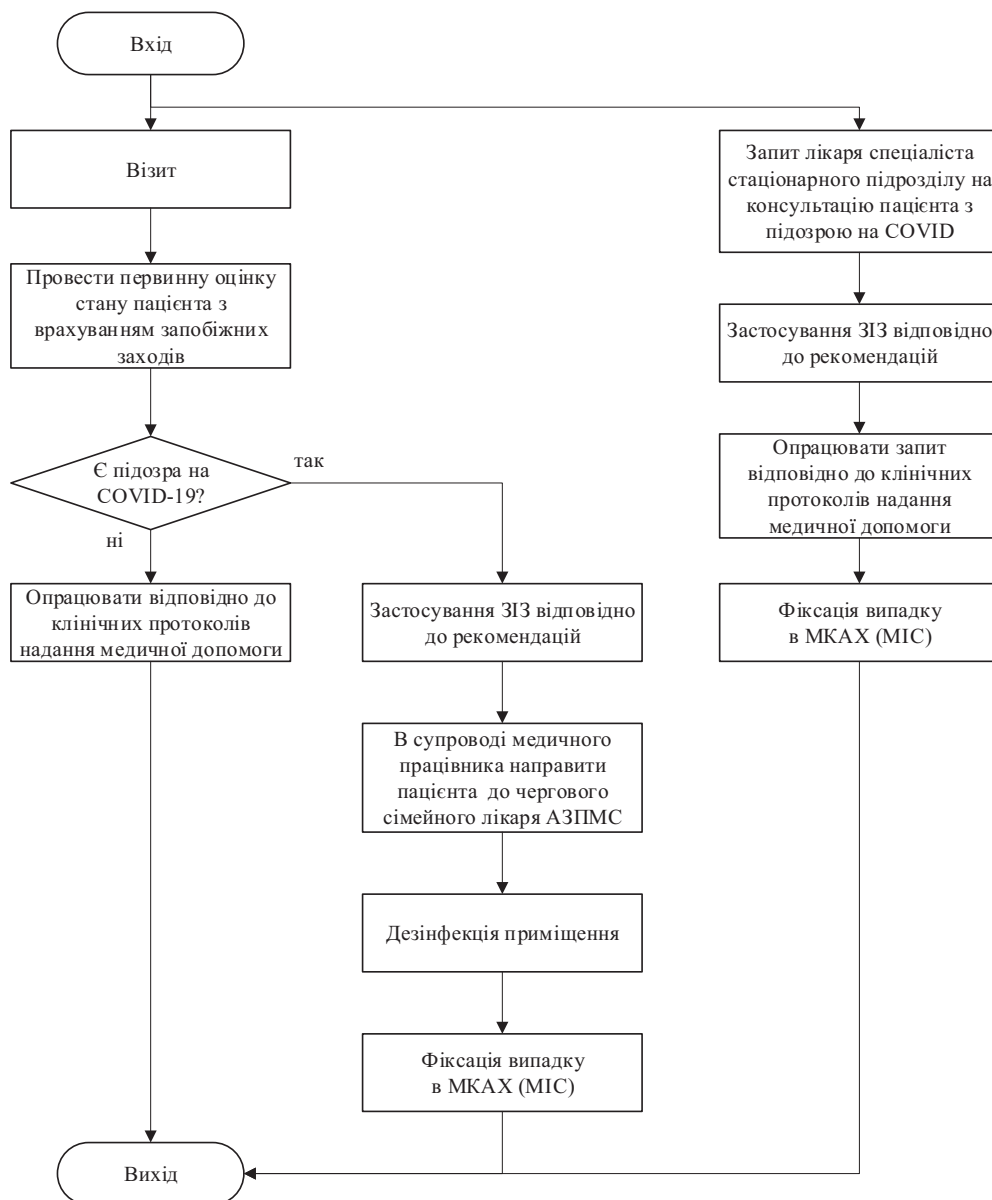
Блок-схема 8

КМП з підозрою на COVID-19 в системі ЕМД (виїзд бригади ЕМД СШМД)



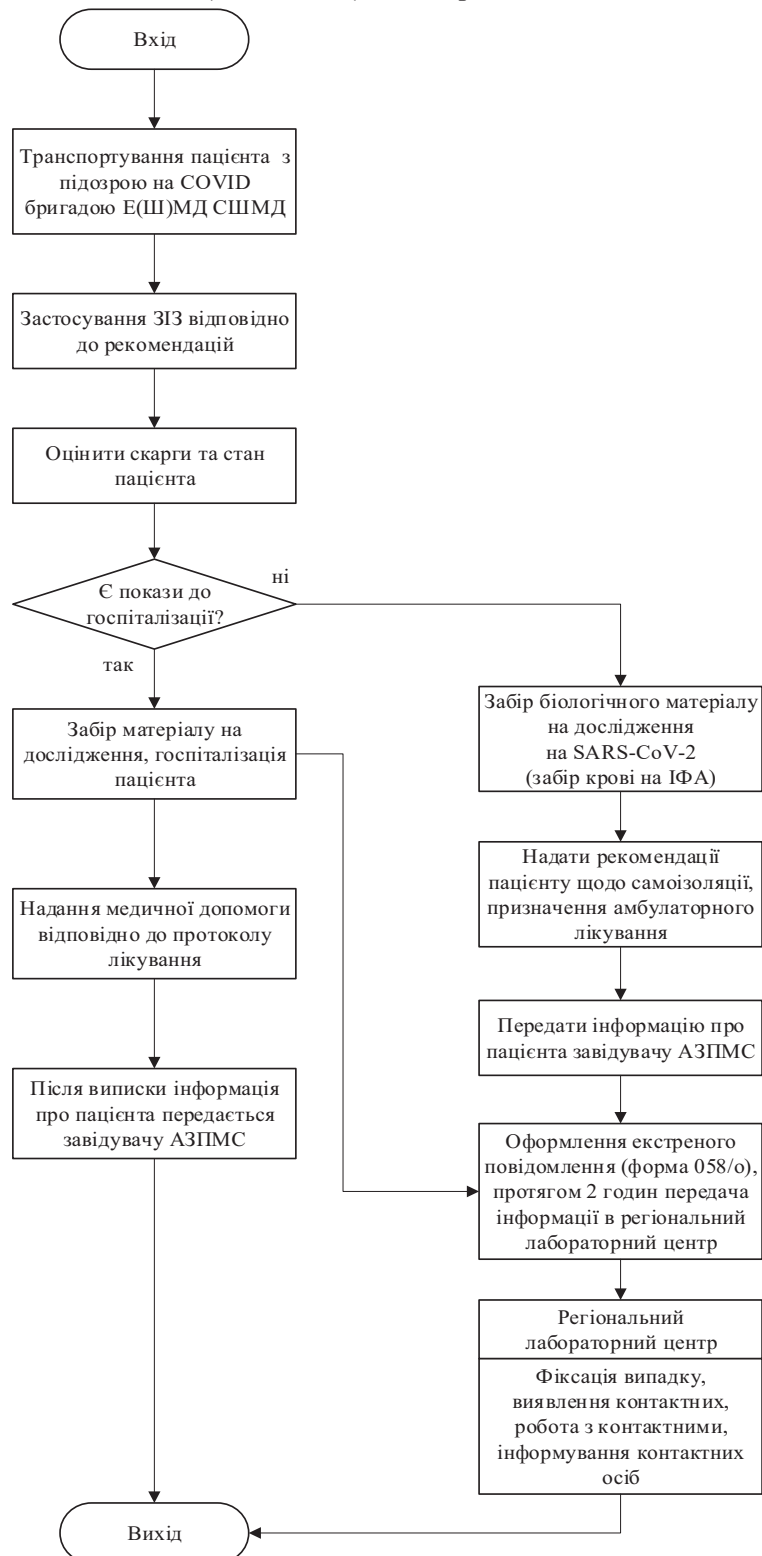
Умовні позначення: - - - - - при залученні бригад СШМД для надання ЕМД пацієнтам з COVID

**КМП з підозрою на COVID-19 в системі амбулаторної спеціалізованої допомоги
(лікарі спеціалісти КДЦ)**



Блок-схема 10

КМП з підозрою на COVID-19 в системі стаціонарної спеціалізованої (високоспеціалізованої) допомоги (стаціонарні відділення визначених ЗОЗ)



ДО ПИТАННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ В ЗАКЛАДАХ ЗАГАЛЬНОЇ СЕРЕДНЬОЇ ОСВІТИ

Т. В. Меркулова, Т. В. Пересипкіна, О. Г. Авдієвська, Г. М. Чернякова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків, Україна
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Резюме

Харчування разом із фізичною активністю та психо-емоційним статусом відноситься до тих найважливіших показників якості життя, які з моменту народження й до останньої миті впливають на організм людини. Проблема неадекватного харчування та аліментарно-залежних захворювань особливо гостро постає у шкільному віці. А хвороби органів травлення згідно із даними офіційної статистики посідають провідні місця серед школярів України в усіх вікових категоріях.

Мета. Оцінка розповсюдженості захворювань органів травлення серед дітей шкільного віку, визначення особливостей організації харчування в закладах загальної середньої освіти, дослідження харчової поведінки сучасних школярів.

Методи. Визначення структури патологічної ураженості дітей шкільного віку за даними «Центру медичної статистики МОЗ України». Анкетування 588 батьків учнів початкових класів двох закладів загальної середньої освіти м. Харкова щодо харчової поведінки дітей.

Результати. За даними офіційної статистичної звітності хвороби органів травлення у 2017 р. посідають друге рангове місце серед захворювань у дітей шкільного віку (7,9% – серед дітей 7-14 років, 8,3% – серед підлітків 15-18 років) та мають тенденцію до зростання серед підлітків в динаміці 5 років. Однією з найімовірніших вагомих причин погіршення стану здоров'я дітей є порушення структури харчування та зниження його якості. Так, $(3,6 \pm 0,8)\%$ молодших школярів харчуються лише двічі на день. Більшість дітей у найкращому разі вживають рибу 1 раз на тиждень, а 4,5% школярів взагалі не вживали рибу та рибні продукти протягом останнього місяця. М'ясні продукти взагалі відсутні у раціоні 1,4% дітей. Щоденно вживають молоко та молочні продукти тільки 43,5% школярів. Оцінка фактичного стану організації харчування в закладах загальної середньої освіти показала неузгодженість роботи медичної служби та освітян в основних питаннях щодо його організації, контролю якості, розподілу обов'язків та відповідальності тощо.

Висновки. Серед дітей шкільного віку мають місце високі рівні захворюваності за окремими класами хвороб, зокрема системи травлення. Негативною ознакою харчової поведінки школярів, починаючи із молодшого шкільного віку, є недостатність у щоденному раціоні основних нутрієнтів відповідно до їх фізіологічних потреб. Сучасний стан організації харчування в закладах освіти потребує впровадження системного моніторингу за його якістю, повноцінністю, безпечністю, відповідністю до потреб безпосередніх споживачів.

Ключові слова: здоров'я дітей, раціональне харчування, харчова поведінка, організація харчування

ВСТУП

За даними ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України», який є головною установою, що проводить кумуляцію та аналіз статистичної інформації про стан здоров'я та ресурси охо-

рони здоров'я, має місце погіршення стану здоров'я дітей та підлітків [4]. Провідні місця у структурі захворювань займають хвороби органів травлення. Однією з основних причин розвитку даного класу захворювань вважаються нераціональне харчування, зниження якості харчових продуктів, низький рівень знань батьків

щодо здорового харчування та недосконала система організації харчування дітей у закладах освіти [1, 3].

Поряд із забезпеченням належних умов виховання й навчання одним з головних завдань сучасних закладів освіти у сфері збереження здоров'я вихованців є забезпечення правильного, збалансованого й епідемічно-безпечного харчування. Адже шкільний вік є чутливим періодом онтогенезу, коли під впливом негативної дії соціальних чинників здійснюється швидкий розвиток неінфекційної патології, в тому числі й аліментарно-залежних захворювань [2]. Сучасне навчання у школі характеризується інтенсифікацією навчального процесу, потребує високого розумового і фізичного навантаження, супроводжується значними енерговитратами. Діти, відвідуючи додаткові заняття, гуртки, секції, групи продовженого дня, нерідко проводять у школі по 6-9 годин. З огляду на це раціональна організація харчування протягом дня є основою для їх успішної адаптації до навчання та підвищення стійкості до захворювань [6]. З іншого боку стрімке й неконтрольоване розповсюдження реклами продуктів харчування, які за новим визначенням ВООЗ відносяться до категорії «харчового сміття» (снеки, чипси, солодко газовані напої та ін.), а також пива, слабоалкогольних та енергетичних напоїв призводить до формування у молоді легковажного й хибного ставлення щодо наслідків їх регулярного вживання [2, 7].

Й нарешті, ще одна грань многокутника аспектів стану харчування школярів — це наявні невирішені питання належної його організації саме в закладах загальної середньої освіти. Наслідками реформування систем охорони здоров'я, освіти та реорганізації санітарно-епідеміологічної служби водночас є неврегульованість багатьох питань щодо законодавчої бази, безпосередньої організації, контролю, в т.ч. медичного, розподілу обов'язків та відповідальності, оцінки потреб й задоволеності якістю харчування [5, 6].

Все це диктує необхідність вивчення стану фактичної організації харчування, харчових звичок та особливостей формування харчової поведінки дітей шкільного віку.

Мета дослідження. Оцінка розповсюдженості захворювань органів травлення серед дітей шкільного віку, визначення особливостей організації харчування в закладах загальної середньої освіти, дослідження харчової поведінки сучасних школярів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Визначення патологічної ураженості за окремими класами захворювань дітей шкільного віку є результатом аналітичної оцінки даних «Центру медичної статистики МОЗ України». Характер харчової поведінки досліджено за результатами анкетування 588 батьків учнів початкових класів двох закладів загальної серед-

ньої освіти м. Харкова. Спеціально розроблена анкета містила питання щодо режиму харчування, вживання різних видів харчових продуктів протягом останніх 30 днів, що передували дослідженню. Дослідження проведено в рамках виконання НДР «Визначити медико-соціальні умови для позитивного впливу родини на збереження і зміцнення здоров'я дітей шкільного віку» № держреєстрації 0117U003011, за умов дотримання принципів Гельсінкської Декларації.

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою пакету прикладних програм «Microsoft® Excel'2007» та Social Sciences (SPSS-17). Порівняння номінальних даних та визначення достовірності відмінностей показників проводилось за допомогою критеріїв Стюдента, Фішера. Результати розглядались як статистично значимі при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані офіційної статистики дають можливість проведення оцінки стану здоров'я дітей різних вікових контингентів, аналізу поширеності захворювань за окремими класами із визначенням динаміки змін. Однак, сьогодні в умовах реформування медичної галузі, деякі статистичні форми щодо визначення поширеності та структури хвороб серед різних верств населення втратили свою чинність, тому, більш повний аналіз стану здоров'я дитячої популяції України можливо провести на підставі даних Центру медичної статистики тільки за 2017 рік.

Так, у період 2001-2017 рр., в Україні поширеність захворювань збільшилася серед дітей 7-14 років на 2,4%, серед підлітків (15-17 років) зросла на 46,6%, (від 1485,7 до 2177,7‰).

Протягом багатьох років провідні місця у поширеності захворювань серед дітей різних вікових груп займають хвороби органів травлення. Так, у 2017 р. вони посідали другу рангову позицію як у школярів 7-14 років так і серед підлітків 15-18 років (7,9% та 8,3% відповідно).

Встановлено, що в динаміці 5 років показники поширеності даного класу хвороб мають відмінності в різних вікових групах, а саме, тенденцію до зниження серед дітей 0-14 років та зростання серед підлітків 15-17 років (рисунк 1).

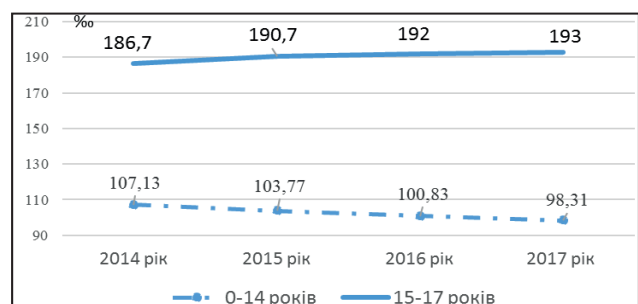


Рисунок 1 — Динаміка показника поширеності захворювань органів травлення серед дітей різних вікових категорій.

Доступні статистичні дані щодо нозологічних форм класу хвороб органів травлення дозволяють провести аналіз лише за деякими з них. Так, за даними статистики МОЗ України найбільш поширеними серед дітей молодшої вікової групи були гастрити та дуоденіти; функціональні розлади шлунку; холецистити, холангіти; хвороби підшлункової залози та диспепсії. Динаміка змін показника поширеності

нозологічних форм хвороб органів травлення представлено у таблиці 1. Аналіз визначив зниження показників за нозологічними формами, які доступні для аналізу, що відображає загальну тенденцію зміни показника поширеності класу захворювань органів травлення серед дітей даної вікової категорії. Визначено деяке зростання показника поширеності диспепсії серед дітей.

Таблиця 1.

Показники захворювань органів травлення за нозологічними формами серед дітей 7-14 років (провідні рангові позиції)

Нозологічна форма	Показник на 1000 (кількість випадків) у 2014 році	Нозологічна форма	Показник на 1000 (кількість випадків) у 2017 році
Гастрити та дуоденіти	14,4	Гастрити та дуоденіти	12,4
Функціональні розлади шлунку	7,3	Функціональні розлади шлунку	7,1
Холецистит, холангіт	6,3	Холецистит, холангіт	4,9
Хвороби підшлункової залози	2,5	диспепсії	3,0
диспепсії	2,3	Хвороби підшлункової залози	2,2

Серед дітей старшої вікової групи (15-17 років) найпоширенішими нозологічними формами були: гастрити та дуоденіти; холецистити, холангіти; функціональні

розлади шлунку; хвороби підшлункової залози; виразка шлунку, диспепсії та гастро-дуоденальний рефлюкс. Динаміку змін за період 2014-2017 роки наведено у таблиці 2.

Таблиця 2.

Показники захворювань органів травлення за нозологічними формами серед школярів 15-17 років (провідні рангові позиції)

Нозологічна форма	Показник на 1000 (кількість випадків) у 2014 році	Нозологічна форма	Показник на 1000 (кількість випадків) у 2017 році
Гастрити та дуоденіти	52,7	Гастрити та дуоденіти	51,5
Холецистит, холангіт	21,0	Холецистит, холангіт	17,9
Функціональні розлади шлунку	7,9	Функціональні розлади шлунку	8,5
Хвороби підшлункової залози	4,6	Хвороби підшлункової залози	4,7
Виразка шлунку та 12 палої кишки	2,9	Диспепсія	3,5
Гастродуоденальний рефлюкс	2,3	Гастроезофагальний рефлюкс	2,9
Диспепсії	2,1	Виразка шлунку та 12 палої кишки	2,9

До 2017 року відзначено зростання показника поширеності функціональних розладів; диспепсій (які піднялися на вищу рангову позицію у структурі); гастроезофагального рефлюксу.

Однією з найбільш вагомих причин погіршення стану здоров'я дітей є порушення структури харчування та зниження його якості. Фахівцями ДУ «ІОЗ-ДП НАМН» було проведено одноразове медико-статистичне дослідження за участю батьків 588 учнів початкової школи, які проживають у великому місті. Молодші школярі є найбільш вразливою категорією щодо формування аліментарно-залежної патології через те, що вони ще не особливо знають важливості дотримання режиму харчування та його повноцінності. Формування в них харчової поведінки та звичок відбу-

вається здебільшого через виховання цих навичок в родині та під впливом соціального оточення й реклами.

Загальновідомо, що правильний режим харчування забезпечує належне функціонування травної системи та нормальне засвоєння їжі. Систематичні порушення режиму харчування (харчування всухом'ятку, нерегулярні прийоми їжі) погіршують обмін речовин і сприяють розвитку захворювань органів травлення [8].

Так, за даними опитування визначено, що переважна більшість школярів мають 3-4-разове харчування ($88,8 \pm 1,3$)%, харчуються двічі або менше 2 разів на день ($3,6 \pm 0,8$)% дітей. М'ясо та м'ясні продукти — основне джерело повноцінного білка у харчуванні дитини. Загалом тільки 39% дітей вживають м'ясо що-

дня. М'ясні продукти взагалі відсутні у раціоні 1,4% дітей, більшість дітей вживають м'ясо лише 3-4 рази на тиждень. Ще гірша ситуація склалася щодо риби. Більшість дітей у найкращому разі вживають рибу 1 раз на тиждень, а 4,5% школярів взагалі не вживали рибу та рибні продукти.

Отримані у ході дослідження дані свідчать про недостатнє споживання дітьми молока та молочних продуктів, яке має важливе значення для підтримання здоров'я. Однак лише 43,5% дітей вживають молоко та молочні продукти щодня, що може мати несприятливі наслідки, зокрема, маса кісток зменшується на 5-10%, а також підвищується ризик розвитку захворювань опорно-рухового апарату.

Розмаїття овочів та фруктів у щоденному раціоні забезпечує надходження до організму основних поживних речовин, макро- і мікроелементів, клітковини. За даними нашого дослідження, біля 75,3% дітей вживають овочі щодня, щоденне споживання фруктів визначено серед 55% школярів.

Один з основних принципів здорового харчування полягає в тому, щоб обмежити надходження до організму вільних цукрів. Тому невід'ємною складовою неправильної харчової поведінки є щоденне вживання солодощів, які містять багато барвників, стабілізаторів та харчових домішок, шкідливих навіть для організму дорослої людини, не кажучи вже про дітей. У ході дослідження виявлено, що тільки 0,7% школярів початкової школи взагалі не вживають солодощі.

Основну частину доби дитина проводить у межах навчального закладу, де має бути відповідним чином налагоджено харчування. Саме шкільне середовище доцільно використовувати для ефективного формування в дітей правильних навичок і стереотипів харчування, як основи для забезпечення нормального фізичного та інтелектуального розвитку, підвищення їх стійкості до захворювань.

На сьогодні основними діючими нормативними та розпорядчими документами при організації харчування дітей в закладах загальної середньої освіти є:

- Закон України від 24.02.1994 № 4004-ХІІ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», статті 20, 21, 26;
- Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР (у редакції ЗУ від 22.07.2014 № 1602-VII) «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів»;
- Закону України «Про загальну середню освіту», стаття 21
- Постанова КМУ від 22.11.2004 № 1591 «Про затвердження норм харчування у навчальних та оздоровчих закладах» (зі змінами від 06.08.14 № 353);
- Постанова Кабінету Міністрів України від 02 лютого 2011 року № 116 «Про затверджен-

ня Порядку надання послуг з харчування дітей у дошкільних, учнів у загальноосвітніх та професійно-технічних навчальних закладах, операції з надання яких звільняються від обкладення податком на додану вартість»;

- Постанова Кабінету Міністрів України від 19.06.2002 № 856 «Про організацію харчування окремих категорій учнів в загальноосвітніх навчальних закладах»;
- ДСанПіН 5.5.2.008-01 «Влаштування, утримання загальноосвітніх навчальних закладів та організації навчально-виховного процесу»;
- Наказ МОЗ та МОН України від 01.06.2005 № 242/329 «Про затвердження Порядку організації харчування дітей у навчальних та оздоровчих закладах»;
- МОЗ від 03.09.2017 № 1073 «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії»
- Наказ МОЗ та МОН України від 15.08.2006 № 620/563 «Щодо невідкладних заходів з організації харчування дітей у дошкільних, загальноосвітніх, позашкільних навчальних закладах» (не юстований, не має обов'язкової сили);
- Наказ Міністерства транспорту України від 14.10.1997 № 363 «Правила перевезень вантажів автомобільним транспортом в Україні»

Харчування школярів відповідно до норм встановлених вищезазначеними нормативними актами повинно бути раціональним, повноцінним й будуватися на наступних принципах: забезпечення відповідності енергетичної цінності раціону харчування енергозатратам організму; забезпечення фізіологічних потреб організму у визначеній кількості енергії й співвідношенні у харчових речовинах; дотримання оптимального режиму харчування [5]

Однак, має місце неузгодженість різних документів, не чітка визначеність трактувань. Сьогодні, при організації харчування в закладах освіти найчастіше користуються Постановою КМУ № 1591 «Про затвердження норм харчування у навчальних та оздоровчих закладах». Проте у 2017 р. в дію вступив Наказ МОЗ № 1073 «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії», що також надає вікові фізіологічні норми основних нутрієнтів, однак мають місце суттєві розбіжності цих документів (табл. 3).

Крім того, згідно із додатком 7 до постанови № 1591 норми харчування у загальноосвітніх навчальних закладах для одноразового харчування учнів містять хімічний склад, який складає третину від добової потреби дітей відповідного віку, тобто норми одноразового харчування у школі повністю відповідають нормам фізіологічних потреб дитячого населення, за умови, що іншу частку необхідного хімічного складу діти отримують удома.

Таблиця 3.

Порівняння постанови КМУ № 1591 «Про затвердження норм харчування у навчальних та оздоровчих закладах» та наказу МОЗ № 1073 «Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії»

Хімічний склад	Постанова КМУ № 1591 Вік 6-10 років	Наказ МОЗ № 1073 Вік 6-10 років	Постанова КМУ № 1591 Вік від 10 років	Наказ МОЗ № 1073 Вік від 10 років
Білки, г	27	60-72	31,8	78-93
у тому числі тваринні, г	14,1	43-51	15	55-68
Жири, г	25,6	58-70	30,7	76-92
у тому числі рослинні, г	7		10	
Вуглеводи	114	260-295	143	326-375
Енергоцінність, ккал	794	1800-2100	975	2300-2700

Однак в умовах реформування системи охорони здоров'я та освіти, коли реорганізовано санітарно-епідеміологічну службу, контроль збоку медицини за дотриманням норм харчування дітей в освітніх закладах майже втрачено. Медичні працівники не беруть участі у складанні сезонного та щоденного меню, дотриманні натуральних норм продуктів харчування за кожні 10 днів. Майже відсутня система організації дієтичного харчування для дітей, які потребують його за станом здоров'я. Відтак про чіткий аналіз задоволеності основних потреб школярів в необхідних нутрієнтах із можливістю корекції за показаннями не йдеться.

Відсутній також чіткий розподіл обов'язків щодо безпосередньої організації харчування в закладах, контролю за якістю та безпечністю продукції. Чинним санітарними нормами і правилами (ДСанПіН 5.5.2.008-01 «Влаштування, утримання загальноосвітніх навчальних закладів та організації навчально-виховного процесу») зазначено, що «щоденний контроль за виконанням чинних санітарних правил і норм здійснює керівник та медичний персонал загальноосвітнього навчального закладу». Проте відтоді як у м. Харкові, як і у більшості міст України, харчування школярів забезпечують на тендерній основі окремі структури — «Комбінати харчування», навчальні заклади лише віддають в оренду приміщення харчоблоків та їх обладнання. Контроль за налагодженням харчування здійснюється медичними працівниками лише частково, в межах функціональних обов'язків, що запропоновані керівниками закладів освіти. Переважно це контроль за якістю готової їжі, загальним санітарним станом утримання харчоблоку, подекуди — за додержанням правил особистої гігієни персоналом кухонь.

З реорганізацією шкільно-дошкільних відділень дитячих поліклінік та санітарно-епідеміологічної служби відсутні динамічні дані щодо сучасного стану шкільних харчоблоків та їдалень, дотриманням в них санітарних норм, кількості закладів, де налагоджено відповідним чином харчування, механізмів його забезпечення за умов відсутності власних їдалень тощо.

Не проводиться також контроль якості системи харчування та визначення задоволеності батьків харчуванням дітей у закладах освіти.

Тому доцільним у сучасних умовах є запровадження системи моніторингу шкільного харчування із застосуванням відповідних критеріїв щодо відповідності приміщень харчоблоків та їх оснащення санітарним нормам, додержанням санітарно-гігієнічних та протиепідемічних вимог безпосередньо при організації харчування в закладі, повнотою охоплення гарячим харчуванням вихованців, в т.ч. можливістю надати дієтичне харчування тим дітям, що його потребують, виконанням норм харчування відповідно до віку згідно із діючими нормативними документами.

ВИСНОВКИ

Серед дітей шкільного віку мають місце високі рівні захворюваності за окремими класами хвороб, зокрема системи травлення. Негативною ознакою харчової поведінки школярів, починаючи із молодшого шкільного віку, є недостатність у щоденному раціоні основних нутрієнтів відповідно до їх фізіологічних потреб.

Сучасний стан харчування в закладах освіти характеризується відсутністю чіткого розподілу обов'язків та відповідальності при його організації, неналагодженістю зворотного зв'язку із учнями й батьками щодо задоволеності їх якістю харчування в закладах, підвищення їх знань щодо ефективного формування в дітей правильних навичок і стереотипів харчування як основи для забезпечення нормального фізичного та інтелектуального розвитку, підвищення їх стійкості до захворювань.

Актуальними завданнями щодо профілактики аліментарно-залежних захворювань серед учнівської молоді є:

— вивчення особливостей харчової поведінки в рамках моніторингу здоров'я дітей шкільного віку, обґрунтування й розробка об'єктивних її критеріїв в різних вікових групах;

— впровадження системного моніторингу за організацією харчування в закладах освіти із визначенням проблемних моментів щодо оснащення харчоблоків, відповідності умов приготування, зберігання

та реалізації харчової продукції вимогам чинного законодавства, контролю за якістю, повноцінністю, безпечністю харчування, його відповідністю до потреб безпосередніх споживачів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ванханен В. В., Ванханен В. Д., Выхованец Т. А. Физиологические нормы питания — научная основа приумножения потенциала общественного здоровья и профилактики алиментарных и алиментарно зависимых заболеваний. Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: матер. XIV з'їзду гігієністів України. Дніпропетровськ. 2004. Том II. С. 222-225.
2. Здорове харчування. Інформаційний бюлетень ВООЗ. 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
3. Огнев В. А., Помогайбо К. Г. Аналіз та оцінка справжнього рівня поширеності надмірної ваги та ожиріння серед дітей шкільного віку м. Харкова. Здоров'я нації. 2016. 4/1 (41). С. 172-176.
4. Офіційні дані щодо захворюваності дитячого населення. Офіційний сайт Центру медичної статистики МОЗ України. <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>
5. Півень Н. В. Стан та проблеми виконання програми щодо організованого харчування дітей на радіоактивно забруднених територіях України. Довкілля та здоров'я. 2015. № 3. С. 56-60.
6. Шкуро В. В., Парац А. М. Особливості харчування дітей молодшого шкільного віку у навчених закладах різного типу. Довкілля та здоров'я. 2007. № 3. С. 26-30.
7. Naderer B. Shaping Children's healthy eating habits with food placements? Healthy and unhealthy food placements in movies, children's BMI, food-related parental mediation strategies, and food choice. Appetite. 2017. PMID: 29056518.
8. Podrigalo L.V, Iermakov S. S, Avdiievska O. G, Rovnaya O. A, Demochko H. L. Special aspects of Ukrainian schoolchildren's eating behavior. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2017. 21(3). P. 120-125.

REFERENCES

1. Vanhanen V. V., Vanhanen V. D., Vyihovanets T. A. (2004). Fiziologicheskie normy pitaniya — nauchnaya osnova priumnozheniya potentsiala obschestvennogo zdorov'ya i profilaktiki alimentarnykh i alimentarno zavisimykh zabolevaniy [Physiological nutritional standards — the scientific basis for increasing the potential of public health and the prevention of nutritional and nutritional-dependent diseases]. Gigienichna nauka ta praktika na rubezhi stolit: mater. XIV zyzdu gigienistiv Ukrayini. Dnipropetrovsk, II, 222-225.
2. Zdorove kharchuvannia (2018). [Healthy nutrition]. Informatsiinyi biuleten VOOZ. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
3. Ohniev V. A., Pomohaibo K. H. (2016). Analiz ta otsinka spravzhnogo rivnia poshyrenosti nadmirnoi vahy ta ozhyrinnia sered ditei shkilnoho viku m. Kharkova [Analysis and evaluation of the true prevalence of overweight and obesity in Kharkov school children]. Zdorovia natsii, 4/1 (41), 172-176.
4. Ofitsiini dani shchodo zakhvoriuvanosti dytiachoho naselennia [Official data on the incidence of child population]. Ofitsiinyi sait Tsentru medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan.html>.
5. Piven N. V. (2015). Stan ta problemy vykonannia prohramy shchodo orhanizovanoho kharchuvannia ditei na radioaktyvno zabrudnennykh terytoriiakh Ukrainy [Status and problems of implementation of the program on organized nutrition of children in radioactively contaminated territories of Ukraine]. Dovkillia ta zdorovia. Kyiv, 3, 56-60.
6. Shkuro V. V., Parats A. M. (2007). Osoblyvosti kharchuvannia ditei molodshoho shkilnoho viku u navchenykh zakladakh riznoho tipu [Nutrition features of young school children in various types of educational institutions]. Dovkillia ta zdorovia. Kyiv, 3, 26-30.
7. Naderer B. (2017). Shaping Children's healthy eating habits with food placements? Healthy and unhealthy food placements in movies, children's BMI, food-related parental mediation strategies, and food choice. Appetite. PMID: 29056518.
8. Podrigalo L.V, Iermakov S. S, Avdiievska O. G, Rovnaya O. A, Demochko H. L. (2017). Special aspects of Ukrainian schoolchildren's eating behavior. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports, 21(3), 120-125.

*Резюме***К ВОПРОСУ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ОБЩЕГО СРЕДНЕГО ОБРАЗОВАНИЯ****Т. В. Меркулова, Т. В. Пересыпкина, А. Г. Авдиевская, А. М. Чернякова**

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина

Питание наряду с физической активностью и психо-эмоциональным статусом относится к тем важнейшим показателям качества жизни, которые с момента рождения и в течение всей жизни влияют на организм человека. Проблема неадекватного питания и алиментарно зависимых заболеваний особенно остро проявляется в школьном возрасте. А болезни органов пищеварения по данным официальной статистической отчетности занимают лидирующие места среди школьников во всех возрастных категориях.

Цель. Оценка распространенности заболеваний органов пищеварения среди детей школьного возраста, определение особенностей организации питания в учреждениях образования, изучение пищевого поведения современных школьников.

Методы. Определение структуры патологической пораженности детей школьного возраста по данным «Центра медицинской статистики МЗС Украины». Анкетирование 588 родителей учащихся младших классов двух школ г. Харькова по вопросам пищевого поведения детей.

Результаты. По данным официальной статистики болезни органов пищеварения в 2017 г. занимают второе ранговое место среди заболеваний детей школьного возраста (7,9% – среди детей 7-14 лет, 8,3% – среди подростков 15-18 лет) и имеют тенденцию к возрастанию у подростков в динамике 5 лет. Одной из наиболее вероятных причин ухудшения состояния здоровья детей является нарушение структуры питания и снижение его качества. Так, $(3,6 \pm 0,8)\%$ младших школьников питаются только два раза в день. Большинство детей употребляют рыбу в лучшем случае 1 раз в неделю, а 4, 5% школьников не употребляли рыбу совсем за последние 30 дней. Ежедневно употребляют молоко и молочные продукты только 43,4% школьников. Оценка фактического состояния организации питания в учреждениях среднего образования показала наличие несогласованности в работе медицинской службы и педагогов в основных вопросах по его организации, контроля качества, распределения обязанностей и ответственности.

Выводы. Среди детей школьного возраста имеют место высокие уровни заболеваемости по отдельным классам заболеваний, в частности системы пищеварения. Негативным признаком пищевого поведения школьников, начиная с младшего школьного возраста, является недостаток в ежедневном рационе основных нутриентов в соответствии с физиологическими потребностями. Современное состояние организации питания в учреждениях образования диктует необходимость внедрения системного мониторинга за его качеством, полноценностью, безопасностью, соответствию физиологическим потребностям непосредственных потребителей.

Ключевые слова: здоровье детей, рациональное питание, пищевое поведение, организация питания.

Summary

TO THE QUESTION OF ORGANISATION SCHOOL FEEDING

T. V. Merkulova, T. V. Peresyphkina, O. H. Avdiievska, H. M. Cherniakova

State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
V. N. Karazin Kharkiv National University

Along with physical activity and psycho-emotional status, nutrition is one of the most important indicators of the quality of life, which affect the human body from the moment of birth to the last moments of life. The problem of inadequate nutrition and alimentary-dependent diseases is especially acute in school age. According to official statistical data diseases of the digestive system occupy a leading place among schoolchildren in all age categories.

Aim. Assessment of the prevalence of digestive diseases among schoolchildren, determination of the features of catering in educational institutions, study of the nutritional behavior of modern schoolchildren.

Materials and methods. Determining the structure of pathological lesions of schoolchildren according to the "Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine". Questioning of 588 parents of elementary school students of two schools in Kharkov on the nutritional behavior of children.

Results and discussion. According to official statistics in 2017 digestive diseases occupy the second ranking place among schoolchildren (7.9% among children 7-14 years old, 8.3% among teenagers 15-18 years old) and have tend to increase among teenagers in the dynamics of 5 years. One of the most likely important reasons for the deterioration of children's health is a violation of the nutritional structure and a decrease in its quality. So, $(3.6 \pm 0.8)\%$ of primary schoolchildren eat only twice a day. Most children eat fish only once a week and 4.5% of schoolchildren have not eaten fish in the last 30 days. Only 43.4% of schoolchildren consume milk and dairy products daily. Assessment of the actual state of school feeding showed the inconsistency in the work of the medical service and teachers in the basic issues of its organization, quality control, distribution of duties and responsibilities.

Conclusions. There are high incidence rates for certain classes of diseases among school-age children, in particular the digestive system. A negative sign of schoolchildren's eating behavior is the deficiency of basic nutrients in their daily diet in accordance with physiological needs. The modern state of catering in educational institutions necessitates the implementation of system monitoring of its quality, usefulness, safety, and the physiological needs of direct consumers.

Key words: children's health, rational nutrition, eating behavior, legislative framework.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 7.11.2019

ПРОБЛЕМАТИКА ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

В. П. Шипулін, Н. Г. Мельник

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна, м. Київ

Резюме

Мета – вивчити вплив прихильності до лікування у хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП на ефективність лікування НАЖХП

Матеріали та методи. Обстежено 93 пацієнти з ожирінням 1,2,3 ступеня ($IMT = 30-44.9 \text{ кг}\cdot\text{м}^2$) у поєднанні з НАЖХП та шляхом рандомізації розподілено на 2 групи. Їм була запропонована комплексна програма схуднення (КПС), що складалася з 5 візитів впродовж 12 тижнів. КПС включала: зменшення енергетичного раціону харчування на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та помірну фізичну активність 150-200 хв на тиждень. Пацієнти першої групи дотримувалися КПС і приймали піоглітазон 15 мг\добу, а другої групи – тільки КПС. За допомогою опитувальників вивчали прихильність до лікування у пацієнтів та їх анамnestичні дані щодо ожиріння.

Результати. В результаті порівняльного аналізу встановлено, що пацієнти з 1 групи мали достовірно кращі показники прихильності (70,4%) ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 2 групи (59,6%). Виявлено, що у пацієнтів 1 групи показники контрольованого параметру згасання (САР) мали сильний обернено пропорційний зв'язок з рівнем прихильності до лікування ($r = -0,71$), у порівнянні з пацієнтами 2 групи, де був середньої сили обернено пропорційний зв'язок ($r = -0,56$). Виявлено, що їхній рівень прихильності до лікування мав середньої сили обернено пропорційний зв'язок з кількістю попередніх спроб схуднути ($r = -0,52$) та тривалістю ожиріння ($r = -0,49$).

Висновки. У пацієнтів, які додатково до КПС приймали піоглітазон 15 мг\добу встановлено вірогідно кращі показники прихильності, і як наслідок, істотніше зменшення стеатозу. Виявлено, що рівень прихильності до лікування залежить від кількості попередніх спроб схуднути та тривалості ожиріння.

Ключові слова: піоглітазон, УЗ-стеатометрія, контрольований параметр згасання (САР), мотивація

ВСТУП

Ожиріння є ключовою ланкою в ланцюзі майбутніх метаболічних розладів, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Темпи приросту поширеності ожиріння набувають розмірів епідемії. Саме тому, пропорційно зростає розповсюдженість й НАЖХП. Вагому частку серед хворих на НАЖХП займають особи з морбідним ожирінням [1].

НАЖХП наразі стає в західних країнах світу «тихою вбивцею» № 1, випереджуючи гепатит С, який

власне першим отримав таку назву свого часу і згідно прогнозів буде найчастішим показанням для трансплантації печінки до 2030 року [2]. НАЖХП являє собою практично безсимптомне хронічне захворювання печінки, яке переважно випадково помічається під час проведення ультразвукової діагностики органів черевної порожнини або запідозрюється неалкогольний стеатогепатит за наявності у пацієнта ожиріння при будь-якому підвищенні печінкових трансаміназ. Згідно документу EASL–EASD–EASO 2016 року всі пацієнти з інсулінорезистентністю та метаболічними

факторами ризику (наприклад, ожиріння або метаболічний синдром(МС)) мають рутинно обстежуватися за допомогою методу ультразвукової діагностики (можливий варіант використання також біомаркерів стеатозу – Fatty Liver Index, SteatoTest, NAFLD Fat score) і\або визначення печінкових трансаміна (АЛТ, АСТ, ГГТП) на предмет наявності НАЖХП. В якості немедикаментозного лікування пацієнтам, хворим на НАЖХП рекомендована дієта зі зменшенням енергетичної калорійності раціону харчування на 500-1000 ккал\добу, виключення технологічно обробленої їжі, а також їжі та напоїв з високим вмістом фруктози. Цим вимогам макронутрієнтного складу відповідає Середземноморська дієта, однак враховуючи відсутність великих рандомізованих контрольованих досліджень, недостатню ревізію таких досліджень і низьке використання гістології в якості первинної кінцевої точки, остаточних чітких рекомендацій відносно типу дієти для пацієнтів з НАЖХП досі немає [3, 4, 5].

Первинні рекомендації пацієнтів з ожирінням неодмінно включають: дієту, фізичну активність та поведінкову терапію, а для пацієнтів з супутньою коморбідною патологією та ЦД 2 типу додатково розглядається використання медикаментозного лікування і\або бариатричної хірургії [6].

Хоч і дискусія відносно оптимальної для схуднення дієти у пацієнтів з ожирінням продовжується, маємо сукупність доказів того, що високий рівень прихильності до дієти, є більш важливим фактором для схуднення, аніж тип дієти [7]. Однак дорослі пацієнти з ожирінням, являючи собою вразливу групу, мають надзвичайно низькі показники прихильності до лікування та гіршу готовність дотримуватися рекомендацій відносно здоров'я [8]. Важливим питанням медикаментозного і немедикаментозного лікування як ожиріння, так і НАЖХП є отримання довготривалої користі від проведених заходів, що потенційно може знизити ризик розвитку серцевосудинних та печінкових ускладнень, та якраз залежить від довготривалої прихильності пацієнтів до лікування[5].

Нині оцінювати дотримання рекомендацій пацієнтом надзвичайно складно, оскільки немає затвердженого та об'єктивного стандарту для оцінки прихильності до лікування. Це питання вже було обговорено в документі під назвою *Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: A call to action* [9].

На початку програм по зміні способу життя, мотивація, яку також можна охарактеризувати, як силу волі або рішучість, переважно буває достатньо високою у пацієнтів з ожирінням, проте саме підтримка мотивації є вже складною задачею. З метою комунікації з пацієнтом та підтримки прихильності пропонується використання мотиваційного інтерв'ювання під час візитів до лікаря [6, 10]. У пацієнтів з ожирінням

визначальними предикторами відносно прихильності вважаються: рання втрата маси тіла, нижчий базовий ІМТ, базовий кращий настрій, чоловіча стать, старший вік [11,12,13]. Основою індивідуального ведення пацієнта з ожирінням має бути сприяння лікарем до самостійного управління процесом схуднення: підтримання здорового способу життя, боротьба з підвищеним апетитом та стимулами до її споживання, самозважування [14].

Рутинне обстеження пацієнтів з груп ризику на предмет НАЖХП покращує діагностику, однак не впливає на ефективність лікування. Сучасною проблемою лікування НАЖХП є недостатнє усвідомлення пацієнтами необхідності лікування через практично безсимптомний перебіг захворювання та відсутність видимих ускладнень НАЖХП. Результати лікування у хворих на ожиріння в поєднанні з НАЖХП безпосередньо залежать від належного виконання пацієнтами даних лікарем рекомендацій. Порушення рекомендацій по гіпокалорійній дієті часто являється іншою причиною отримання незадовільних результатів по зниженню ваги та, як результат, відсутності позитивної динаміки зменшення стеатозу печінки. Тому складнощі комплаєнсу з хворими на ожиріння у поєднанні з НАЖХП пацієнтами стосуються як первинної мотивації, так і підтримання прихильності до лікування протягом тривалого часу.

Пошук нових предикторів комплаєнсу є сучасним викликом в сфері досліджень прихильності. Так, встановлення ролі анамнестичних даних ожиріння в дотриманні рекомендацій пацієнтами з ожирінням та НАЖХП, а також аналізу впливу прихильності на ефективність лікування – допоможе оптимізувати підхід до лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини (експертний висновок від 29.05.2019 № 122). До проспективного з втручанням дослідження включено 93 пацієнти, які були консультовані на кафедрі внутрішньої медицини № 1 НМУ імені О. О. Богомольця (на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18) в період з 2016 по 2019 рік [15]. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом ожиріння за допомогою індексу маси тіла (ІМТ) 30-44.99 кг/м² і абдомінальним ожирінням (окружність талії (ОТ) більше 102 см у чоловіків і 88 см у жінок) у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки, визначеною методом УЗ-стеатометрії, вік – 18-60 років. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити інших етіологій, ЦД 1

і 2 типу, серцева недостатність (1–4 клас за NYHA), рак сечового міхура в анамнезі у пацієнта та родичів 1 лінії рідства, інші важкі супутні захворювання. Шляхом рандомізації пацієнтів було розподілено на 2 групи. Їм була запропонована комплексна програма схуднення (КПС), що складалася з 5 візитів впродовж 12 тижнів. КПС включала: зменшення енергетичного раціону харчування на 500 ккал від фізіологічних добових витрат енергії та помірну фізичну активність 150–200 хв на тиждень. Пацієнти першої групи дотримувалися КПС і приймали піоглітазон 15 мг\добу, а другої групи – тільки КПС. Всім пацієнтам проведено антропометричні обміри (вага, окружність талії), лабораторне та інструментальне обстеження (УЗ-стеатометрія) до і через 12 тижнів лікування. Вивчали їхню динаміку показників ефективності лікування, прихильність до лікування та анамнестичні дані щодо ожиріння.

Масу тіла пацієнтів вимірювали за допомогою біоімпедансного аналізатору фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). ОТ вимірювали пластмасовою стрічкою згідно рекомендацій ВООЗ (WHO, 2008). У пацієнтів зі значенням ОТ більше 102 см для чоловіків та 88 см для жінок залежно від ступеня ожиріння (1,2,3) визначали відповідно підвищений\високий\ дуже високий ризик метаболічних ускладнень [6,16]. Розрахунок основного обміну проводився за допомогою рівняння Харріса-Бенедикта.

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою

приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна), визначаючи ступінь стеатозу залежно від показника контрольованого параметру згасання (controlled attenuation parameter – CAP) в дБ\см згідно рекомендацій власників патенту [17,5].

Через 12 тижнів лікування вивчали динаміку ультразвукових (зменшення розмірів печінки, покращення ехоструктури, зменшення контрольованого параметру згасання) показників, а також антропометричних даних (зменшення ІМТ, ОТ).

Прихильність до лікування була оцінена за допомогою мотиваційного опитувальника-самозвіту (табл. 1), потім сумарно оцінювалася прихильність до модифікації способу життя та медичного супроводу, також окремо для 1 групи пацієнтів, що приймали додатково піоглітазон 15мг\добу – прихильність до медикаментозного лікування за допомогою Morisky Medication-Taking Adherence Scale 4 (MMAS-4) у пацієнтів 1 групи [18]. Сума відповідей MMAS-4 в 4 бали була оцінена як висока прихильність, 2 бали – середня, 0-1 бали – низька. Для оцінки початкової прихильності опитування пацієнтів проводили через 10 днів від початку дослідження, потім в динаміці через 12 тижнів лікування в них було оцінено кінцеву прихильність. Для показників сумарної прихильності до модифікації способу життя та медичного супроводу в інтервалі до 50% інтерпретували як «низька», від 51% до 75% – «середня», більше 75% – «висока».

Таблиця 1

Мотиваційний опитувальник прихильності до лікування.

Прихильність до модифікації способу життя:					
1) Чи дотримувалися Ви даних Вам рекомендацій по раціональному харчуванню?	0	1	2	3	4
2) Чи виконували Ви дані Вам рекомендації по помірній фізичній активності 150-200 хв\тиждень	0	1	2	3	4
Прихильність до медикаментозного лікування (MMAS-4):					
3) Чи забували Ви коли небудь приймати препарат піоглітазон 15 мг? <i>забував – 0, не забував-1</i>	0	1			
4) Чи відносились Ви деколи не уважно до часу прийому препарату? <i>так-0, ні-1</i>	0	1			
5) Чи не пропускали Ви прийом препарату, якщо відчували себе добре? <i>пропускаю –0, не пропускаю-1</i>	0	1			
6) Коли відчували себе погано (гірше) після прийому ліків, чи не пропускали Ви наступний прийом ліків? <i>пропускаю –0 не пропускаю –1</i>	0	1			
Прихильність до медичного супроводу:					
7) Чи допомагає Вам краще дотримуватися рекомендацій мотиваційне інтерв'ювання на контрольних візитах (10 день, 1, 2, 3 місяці лікування)?	0	1	2	3	4
8) Чи є важливими для Вас контрольні зважування на візитах і обговорення супутніх складнощів відносно зміни способу життя?	0	1	2	3	4

Питання 1, 2, 7, 8: 0- ніколи\дуже рідко, 1- інколи\ на 30%, 2- нечасто\на 50%, 3-часто\практично 80%, 4-постійно\практично 100%

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної та параметричної статистики. Порівняння результатів статистичного аналізу проведене із застосуванням критерію Стюдента, критерію Манна-Уїтні, рангового дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Відкидання нульової гіпотези проводилося при рівні значущості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами лікування 93 хворих на ожиріння та НАЖХП через 12 тижнів лікування в обох групах спостерігали клінічне покращення, яке у пацієнтів обох груп корелювало з відповідними показниками ультразвукових, антропометричних даних (табл. 2). Як видно з таблиці 2, середні значення досліджуваних показників в обох групах до лікування вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показників ефективності лікування та сумарної прихильності до лікування хворих на ожиріння та НАЖХП в 1 і 2 групах.

Показник	Групи(n)	До лікування (M± SD)#	Через 12 тижнів (M± SD)#	P
Окружність талії, см	1 (n=46)	(109,6±5,5)*	(99,2±2,9)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(106,1±4,3)*	(103,5±2,4)	$p < 0,05$
Вага, кг	1 (n=46)	(102,59±7,18)*	(95,41± 6,46)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(99,84±2,81)*	(93,53±5,92)	$p < 0,05$
УЗ-стеатометрія (CAP), дБ\см	1 (n=46)	(2,63±0,5)*	(2,08±0,19)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(2,46±0,07)*	(2,18±0,11)	$p < 0,05$
Сумарна прихильність до зміни способу життя та медичного супроводу, %	1 (n=46)	(75,1± 8,3)*	(70,5± 4,2)	$p < 0,05$
	2 (n=47)	(73,8± 6,4) *	(59,6±6,7)	$p < 0,05$

Примітка: M – вибіркове середнє, SD – вибіркове стандартне відхилення, p – досягнутий рівень вірогідності,

*Різниця між середніми показниками в 1 та 2 групах до лікування не була статистично вірогідною ($p > 0,05$),

#Для аналізу динаміки показників ефективності для порівняння використані критерії Стюдента та Краскела-Уолліса для пов'язаних вибірок, при порівнянні показників у двох групах (у відповідний період) – для незалежних вибірок.

Відповідно до отриманих нами даних (табл. 2), українці з ожирінням та НАЖХП в 12-тижневій комплексній програмі схуднення демонстрували середній рівень прихильності до лікування. В результаті порівняльного аналізу виявлено, що початкові рівні прихильності до лікування (через 10 днів дослідження) вірогідно не відрізнялися ($p < 0,05$) в обох групах, однак через 12 тижнів лікування у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП з 1 групи, які дотримувались КПС та приймали піоглітазон в добовій дозі 15 мг, спостерігали вірогідно кращі показники прихильності до лікування ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 2 групи, які дотримувалися тільки КПС. За нашими даними, через 12 тижнів лікування кінцева прихильність в 1-ій групі виявилася вищою на 10,8%, ніж в 2 групі, що певною мірою пояснює вірогідно кращі показники УЗ-стеатометрії ($p < 0,05$) в групі з піоглітазоном. Відповідно в 1 групі спостерігали

вірогідно кращі також показники ІМТ та ОТ ($p < 0,05$). Через 12 тижнів лікування виявлено, показники контрольованого параметру згасання мали сильний обернено пропорційний вірогідний зв'язок з рівнем прихильності до лікування ($r = -0,71$) у пацієнтів 1 групи, а у пацієнтів 2 групи – середньої сили обернено пропорційний зв'язок ($r = -0,56$). У пацієнтів 1 групи до лікування (через 10 днів від початку дослідження) показники стеатозу мали середньої сили прямопропорційний зв'язок з ОТ ($r = 0,54$) та відповідно показники зменшилися вірогідніше ($p < 0,05$) через 12 тижнів лікування, ніж показники стеатозу з ІМТ ($r = 0,33$) у зв'язку з ймовірним піоглітазоновим ефектом збільшення маси тіла на 0,5–2,8 кг [19]. Згідно як літературних даних [3, 20], так і в нашому дослідженні [15] показники ОТ, що також асоційовані з резистентністю до інсуліну, безпосередньо корелювали з показниками внутрішньопечінкового жиру.

Таблиця 3

Динаміка розподілу рівня прихильності до медикаментозного лікування (MMAS-4) у пацієнтів 1 групи.

Рівень прихильності	Початковий (через 10 днів від початку лікування), n (%)	Кінцевий (через 12 тижнів лікування), n (%)
Високий (4 бали)	38 (82,61%)	25 (54,35%)
Середній (2 бали)	6 (13,04%)	17 (36,96%)
Низький (0-1)	2 (4,35%)	4 (8,7%)

За допомогою опитувальника MMAS-4 (табл. 1) вивчали прихильність до медикаментозного лікування. За нашими даними (табл. 3), у пацієнтів 1 групи динаміка розподілу рівня прихильності була такою: високий рівень прихильності у 82,61% пацієнтів на початку лікування, що зберігся через 12 тижнів лікування лише у 54,35% респондентів та середній рівень прихильності відповідно спостерігався у 39,96%

пацієнтів. Отже, прихильність до медикаментозного лікування була достатньою для оцінки різниці даних в обох групах (табл 2).

В табл. 4, приведені результати опитування у респондентів основних анамнестичних даних щодо ожиріння, які безпосередньо можуть вплинути на рівень прихильності до зміни способу життя та медичного супроводу.

Таблиця 4

**Основні анамнестичні дані опитувальника згідно рекомендацій WGO
щодо ожиріння у пацієнтів обох груп**

Анамнестичні дані	Пацієнти 1 групи, n (%)	Пацієнти 2 групи, n (%)
Період в роках, за який набрав вагу пацієнт (тривалість ожиріння): 1-4 р. 5-9 р. 10-14 р. 15-20 р. більше 20 (років)	4 (8,7) 12 (26,09) 18 (39,13) 5 (10,87) 7 (15,22)	7 (14,89) 9 (19,15) 12 (25,53) 13 (27,66) 6 (12,77)
Наявність в сім'ї членів першої лінії рідства з надлишковою масою тіла або ожирінням	30 (72)	36 (76,59)
Захворювання у членів першої лінії рідства ССЗ у віці до 55 у чоловіків і до 65 років у жінок (інфаркт міокарду або раптова смерть)	11 (23, 9)	13 (27,66)
Кількість попередніх спроб схуднути: 0 1-2 3-4 5-6 більше 6	2 (4,35) 25 (54,35) 7 (15,22) 6 (13,04) 5 (10,87)	1 (2,17) 9 (19,15) 18 (38,30) 10 (21,27) 9 (19,15)
Усвідомлені причини, що заважають контролювати вагу: 1- соціальний тиск – прийом їжі з сім'єю, друзями, колегами 2-тяга та\або бажання приємних відчуттів, пов'язаних зі споживанням їжі (наприклад, шоколаду, пива) 3-стрес-індуковані негативні емоційні стани (депресія, злість, тривога) 4- низький рівень мотивації, відсутність віри в себе 5- проблеми з організацією режиму дня і харчування	25 (54,35) 27 (58,69) 15 (32,60) 29 (63,04) 38 (82,61)	30 (63,83) 31 (65,96) 11 (23,40) 25 (53,19) 35 (74,47)

В 1 групі 73,92% пацієнтів мали 1-14 років період, за який набрали вагу (тривалість ожиріння) проти 59,57% в 2 групі. В 2 групі маємо 40,43% пацієнтів, які хворі на ожиріння тривалістю більше 14 років, в 1 групі – лише 26,09%. Пацієнти обох груп однаково часто мали в сім'ї члена першої лінії рідства з надлишковою масою тіла або ожирінням (72 та 76,9%) та ранні захворювання ССС (інфаркт міокарду або раптова смерть) у віці до 55 у чоловіків і до 65 років у жінок (23,9 та 27,66%). В 1 групі 58,7% пацієнтів мали 0-2 попередні спроби схуднути протягом життя, в 2 групі 78,72% пацієнтів – більше 2 спроб схуднути. За нашими даними (табл. 4) пацієнти з ожирінням та НАЖХП з усвідомлених причин, що заважали контролювати вагу переважно мали проблеми з організацією режиму дня і харчування: у 38 пацієнтів (82,61%) 1 групи і у 35 пацієнтів (74,47%) 2 групи. Також відмічено, що рівень прихильності мав середньої сили обернено пропорційний вірогідний зв'язок з кількістю попередніх спроб схуднути ($r = -0.52$) та тривалістю ожиріння ($r = -0.49$).

Підбиваючи підсумки, в 1 групі через 12 тижнів лікування спостерігаємо вірогідно кращі показники прихильності, що певною мірою пояснює краще зменшення у них стеатозу вцілому. Характерними особливостями цих пацієнтів з ожирінням та НАЖХП були: менша кількість попередніх спроб схуднути (0-2 спроби) та менший період тривалості ожиріння (менше 14 років).

Перешкоди на шляху до зміни моделі поведінки повинні відкрито обговорюватися на початкових стадіях зміни способу життя та при регулярних візитах. Очевидно, це допомагає забезпечити своєчасне усунення перешкод та відповідно розробити індивідуалізований підхід до кожного пацієнта. В нашому дослідженні є обмеження, що стосуються оцінки прихильності, адже у зв'язку з відсутністю валідного та надійного стандарту оцінки рівня прихильності у пацієнтів з ожирінням [9] для визначення дотримання рекомендацій по зміни способу життя був використаний мотиваційний самозвіт пацієнтів, який є недостатньо об'єктивним показником.

ВИСНОВКИ

Відповідно до отриманих нами даних, в українців, хворих на ожиріння та НАЖХП, які додатково до КПС приймали піоглітазон 15 мг\добу встановлено вірогідно кращі показники прихильності, і як наслідок, істотніше зменшення стеатозу. Виявлено, що рівень прихильності до лікування залежить від кількості попередніх спроб схуднути та тривалості ожиріння.

Перспективи подальших досліджень. Наразі у пацієнтів з ожирінням та НАЖХП, існує дилема як прихильності до лікування, так і оптимізації ре-

комендацій щодо їх ведення відповідно. Надалі опитування згідно рекомендацій WGO щодо ожиріння, насамперед, допоможе виявляти пацієнтів з групи ризику щодо низької прихильності. Так, створення концепції диференційного підходу у веденні пацієнтів, хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП, залежно від рівня прогнозованої прихильності та ступеня стеатозу, буде сприяти більш об'єктивному призначенню до лікування піоглітазону 15 мг\добу.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 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. *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2627-42.
2. Pais R., Barritt A. S. 4th, Calmus Y. et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol*. 2016. Vol. 2(65). P. 1245-57.
3. EASL—EASD—EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 2016. *J. Hepatol*. 2016. Vol. 64 (6). P. 1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
4. Agarwal A., Ioannidis J. P. A. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *BMJ*. 2019, 364. 1341 doi: 10.1136/bmj.1341 (Published 7 February 2019)
5. Filozof C., Goldstein B. J., Williams R. N., Sanyal A. Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in Development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway. *Drugs*. 2015. Vol. 75(12). P. 1373-92. doi: 10.1007/s40265-015-0437-3.
6. Schutz D. D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes. Facts*. 2019. Vol. 12. P. 40-66.
7. Simpson S. A., McNamara R., Shaw C. et al. A feasibility randomised controlled trial of a motivational interviewing-based intervention for weight loss maintenance in adults. *Health Technol. Assess*. 2015. Vol. 19 (50).
8. Sansone R. A., Bohinc R. J., Wiederman M. W. Body mass index and self-reported compliance with general health care. *South. Med. J*. 2015. Vol. 108. P. 79.
9. Miller B. M. L., Brennan L. Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: a call to action!. *Obes. Res. Clin. Pract*. 2015. 9. 187-202.
10. Burgess E., Hassmén P., Pampa K. L. Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin. Obes*. 2017. Vol. 7(3). P. 123-135.
11. Hadžiabdic' M. O., Mucalo I., Hrabac P. et al. Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2015. Vol. 28. P. 24-32.
12. Kovac Blaz M., Svab I. A multidisciplinary approach to treating obesity in a community health centre. *Zdr. Varst*. 2015. Vol. 54(4). P. 252-258.
13. Sansone R. A., Bohinc R. J., Wiederman M. W. Body mass index and self-reported compliance with general health care. *South. Med. J*. 2015. Vol. 108. P. 79-81.
14. Burgess E., Hassmén P., Welvaert M., Pampa K. L. Behavioural treatment strategies improve adherence to lifestyle intervention programmes in adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Obes*. 2017. Vol. 7(2). P. 105-114.
15. Shypulin V. P., Parunyan L. M., Tishhenko V. V. et al. Effectiveness of treatment with pioglitazone in patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant metabolic syndrome depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR-γ. *Med. Sci. of Ukraine (MSU)*. 2019. Vol. 15(1-2). P. 25-33. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.04>
16. Mathus-Vliegen L., Toouli J., Fried M. et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012. Vol. 46 (7). P. 555-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e318259bd04
17. Марунчин Н. А., Динник О. Б., Ковалеренко Л. С. Застосування принципу мультипараметричного ультразвуку для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13. № 2. С. 87-92.
18. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*. 1986. Vol. 24. P. 67-74.

19. ACTOS® Product Monograph (pioglitazone hydrochloride) https://www.takeda.com/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/actos/actos-pm-18jan2018-clean_en.pdf

20. Lee J., Cho Y. K., Kang Y. M. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 17258.

REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*, 390, 2627-42.
2. Pais R., Barritt A. S. 4th, Calmus Y., Scatton O., Runge T., Lebray P., Poynard T., Ratzu V., Conti F. (2016). NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol.*, 2(65), 1245-57.
3. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease 2016. (2016). *J. Hepatol.*, 64 (6), 1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
4. Agarwal A., Ioannidis J. P. A. (2019). PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *BMJ*, 364, 1341 doi: 10.1136/bmj.1341 (Published 7 February 2019)
5. Filozof C., Goldstein B. J., Williams R. N., Sanyal A. (2015). Non-Alcoholic Steatohepatitis: Limited Available Treatment Options but Promising Drugs in Development and Recent Progress Towards a Regulatory Approval Pathway. *Drugs*, 75(12), 1373-92, doi: 10.1007/s40265-015-0437-3.
6. Schutz D. D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H., Widmer D., Yumuk V., Schutz Y. (2019). European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes. Facts*, 12, 40-66.
7. Simpson S. A., McNamara R., Shaw C., Kelson M., Moriarty Y., Randell E., Cohen D., Alam M. F., Copeland L., Duncan D., Espinasse A., Gillespie D., Hill A., Owen-Jones E., Tapper K., Townson J., Williams S., Hood K. (2015). A feasibility randomised controlled trial of a motivational interviewing-based intervention for weight loss maintenance in adults. *Health Technol. Assess.*, 19(50), doi: 10.3310/hta19500.
8. Sansone R. A., Bohinc R. J., Wiederman M. W. (2015). Body mass index and self-reported compliance with general health care. *South. Med. J.*, 108, 79.
9. Miller B. M. L., Brennan L. (2015). Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: a call to action!. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 9, 187-202.
10. Burgess E., Hassmén P., Pumpa K. L. (2017). Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin. Obes.*, 7(3), 123-135. doi: 10.1111/cob.12183.
11. Hadžiabdić M. O., Mucalo I., Hrabac P., Matić T., Rahelić D., Božikov V. (2015). Factors predictive of drop-out and weight loss success in weight management of obese patients. *J. Hum. Nutr. Diet*, 28 Suppl 2, 24-32, doi: 10.1186/s12966-015-0258-5.
12. Kovac Blaz M., Svab I. (2015). A multidisciplinary approach to treating obesity in a community health centre. *Zdr. Varst.*, 54(4), 252-258, doi: 10.1515/sjph-2015-0033.
13. Sansone R. A., Bohinc R. J., Wiederman M. W. (2015). Body mass index and self-reported compliance with general health care. *South. Med. J.*, 108, 79-81.
14. Burgess E., Hassmén P., Welvaert M., Pumpa K. L. (2017). Behavioural treatment strategies improve adherence to lifestyle intervention programmes in adults with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Obes.*, 7(2), 105-114, doi: 10.1111/cob.12180.
15. Shypulin V. P., Parunyan L. M., Tishhenko V. V., Kolyada O. K., Ponomarev O. M., Melnyk N. G. (2019). Effectiveness of treatment with pioglitazone in patients with non-alcoholic fatty liver disease and concomitant metabolic syndrome depending on presence rs 1801282 (Pro12Ala) polymorphism in gene PPAR-γ. *Med. Sci. of Ukraine (MSU)*, 15(1-2), 25-33. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1-2.2019.04>
16. Mathus-Vliegen L., Toouli J., Fried M., Khan A. G., Garisch J., Hunt R., Fedail S., timac D., Lemair T., Krabshuis J., Kaufmann P., Roberts E., Riccardi G. World Gastroenterology Organization. (2012). World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J. Clin. Gastroenterol.*, 46 (7), 555-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e318259bd04
17. Marunchyn N. A., Dynnyk O. B., Kovalenko L. S. (2017). Zastosuvannja pryncypu mul'typarametrychnogo ul'trazvuku dlja diagnostyky nealkogol'noji zhyrovoji hvoroby pechinky u pacijentiv z cukrovym diabetom 2 typu. *Mizhnarodnyj endokrynologichnyj zhurnal*, 13(2), 87-92.
18. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*, 24, 67-74.
19. ACTOS® Product Monograph (pioglitazone hydrochloride) https://www.takeda.com/siteassets/en-ca/home/what-we-do/our-medicines/product-monographs/actos/actos-pm-18jan2018-clean_en.pdf
20. Lee J., Cho Y. K., Kang Y. M., Kim H. S., Jung C. H., Kim H.-K., Park J.-Y., Lee W. J. (2019). The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci. Rep.*, 9, 17258.

*Резюме***ПРОБЛЕМАТИКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ****В. П. Шипулин, Н. Г. Мельник**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина, г. Киев

Цель – изучить влияние приверженности к лечению у больных ожирением в сочетании с НАЖБП на эффективность лечения НАЖБП

Материалы и методы. Обследовано 93 пациентов с ожирением 1,2,3 степени ($\text{ИМТ} = 30\text{--}44.9 \text{ кг} \cdot \text{м}^2$) в сочетании с НАЖБП и путем рандомизации разделены на 2 группы. Им была предложена комплексная программа похудения (КПП), состоявшая из 5 визитов в течение 12 недель. КПП включала: уменьшение энергетического рациона питания на 500 ккал от физиологических суточных затрат энергии и умеренную физическую активность 150-200 мин в неделю. Пациенты первой группы придерживались КПП и принимали пиоглитазон 15 мг \ сутки, а второй группы – только КПП. С помощью опросников изучали приверженность к лечению пациентов и их анамнестические данные по ожирению.

Результаты. В результате сравнительного анализа установлено, что пациенты с 1 группы имели достоверно лучшие показатели приверженности (70,4%) ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами 2 группы (59,6%). Выявлено, что у пациентов 1 группы показатели контролируемого параметра затухания (CAP) имели сильный обратно пропорциональная связь с уровнем приверженности к лечению ($r = -0,71$), по сравнению с пациентами 2 группы, где была средней силы обратно пропорциональная связь ($r = -0,56$). Выявлено, что их уровень приверженности к лечению должен средней силы обратно пропорциональная связь с количеством предыдущих попыток похудеть ($r = -0,52$) и продолжительностью ожирения ($r = -0,49$).

Выводы. У пациентов, которые дополнительно к КПП принимали пиоглитазон 15 мг \ сутки установлено достоверно лучшие показатели приверженности, и как следствие, более существенное уменьшение стеатоза. Выявлено, что уровень приверженности к лечению зависит от количества предыдущих попыток похудеть и продолжительности ожирения.

Ключевые слова: пиоглитазон, УЗ-стеатометрия, контролируемый параметр затухания (CAP), мотивация.

Summary

THE ISSUE OF ADHERENCE TO TREATMENT OF OBESE PATIENTS IN COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Vadym P. Shypulin, Nataliia G. Melnyk

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the effect of adherence to treatment in patients with obesity in combination with NAFLD on the effectiveness of treatment of NAFLD

Materials that methods. 93 patients with obesity 1,2,3 degrees ($BMI = 30-44.9 \text{ kg} \setminus \text{m}^2$) in combination with NAFLD were examined. The patients were divided into two groups by randomization. They were offered a comprehensive weight loss program consisting of 5 visits over 12 weeks. The comprehensive weight loss program included: a reduction in the energy diet by 500 kcal from physiological daily energy expenditure and a moderate physical activity of 150-200 min per week. The patients of the first group adhered to the comprehensive weight loss program and received pioglitazone 15 mg / day. Patients of the second group adhered only to comprehensive weight loss program. We studied adherence to treatment in two groups of patients using self-report questionnaire. The survey on Obesity WGO recommendations was also conducted. All patients underwent anthropometric measurements, laboratory and instrumental examination.

Results. The comparative analysis revealed that patients with obesity and NAFLD in group 1, who followed a comprehensive weight loss program and received pioglitazone at a daily dose of 15 mg, had significantly better adherence rates (70.4%) ($p < 0, 05$) compared with patients in Group 2 (59.6%) who followed only a comprehensive weight loss program. It was found that in patients of group 1, controlled attenuation parameter had a strong negative correlation with the level of adherence to treatment ($r = -0,71$), compared with patients in group 2, where there was a medium negative correlation ($r = -0.56$). It was found that the level of adherence to treatment had a medium negative correlation with the number of previous attempts to lose weight ($r = -0.52$) and the duration of obesity ($r = -0.49$).

Conclusions. Patients who received pioglitazone 15 mg / day in addition to comprehensive weight loss program were likely to have better adherence rates and, as a consequence, a more significant decrease in steatosis. It is revealed that the level of adherence to treatment depends on the number of previous attempts to lose weight and the duration of obesity.

Key words: pioglitazone, Ultrasound steatometry, controlled attenuation parameter (CAP), motivation

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 6.12.2019

УДК 616.37-002.4-002.4-036.11:615.33:615.012.8
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.04](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.04)

ЕКСТРАПАНКРЕАТИЧНА ІНФЕКЦІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ПАНКРЕАТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ.

О. І. Дронов, І. О. Ковальська, А. І. Горлач, І. А. Щигель

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра загальної хірургії № 1.

Резюме

Мета дослідження. Визначити вплив екстрапанкреатичної інфекції (ЕПІ) на антибактеріальну резистентність збудників панкреатичної інфекції у хворих на гострий інфікований некротичний панкреатит.

Матеріали і методи Проведено повздовжнє ретроспективне дослідження «випадок - контроль». Об'єкт дослідження – хворі на інфікований гострий некротичний панкреатит (ГНП). Предмет дослідження – набута антибіотикорезистентність збудників панкреатичної інфекції (ПІ) у пацієнтів з ГНП. До групи «контроль» було включено 27 пацієнтів, які мали позитивну бактеріальну культуру з джерел ПІ. Група ризику – 21 хворий, в яких було зафіксовано додаткові вогнища ЕПІ. Бактеріологічний моніторинг проведено в два етапи: первинна ідентифікація збудника ПІ та завершення стаціонарного лікування. Мікробіологічна ідентифікація збудника ЕПІ проводилася до первинного визначення патогену ПІ, та в проміжку між I та II етапами дослідження. За результатами профілю резистентності збудників ПІ до АМП всіх хворих було розділено на чотири кластери: I – хворі з антибіотикочутливими штамми бактерій (AMR «-»), II – хворі з визначеними MDR-бактеріями (multidrug-resistant), III – хворі з XDR-бактеріями (extensively drug-resistant), IV – хворі з PDR бактеріями (pandrug-resistant).

Результати Порівняльний аналіз у групах встановив статистично значущі відмінності АБР за кластерами AMR «-», XDR та PDR, за кластером MDR статистично значущої відмінності у хворих не виявлено. Це дає змогу стверджувати, що наявність ЕПІ у пацієнтів на ГНП впливає на розвиток АБР збудників ПІ у бік збільшення XDR- та PDR- штамів ($p=0.008$ та $p=0.04$ відповідно). При цьому, у пацієнтів на інфікований ГНП з наявною ЕПІ ризик розвитку XDR-інфекції в 2,4 рази перевищував ризик розвитку даного рівня АБР у пацієнтів з відсутністю ЕПІ (ВР-2,4 (95% ВІ-1,16-4,91), $p=0.003$). Також, ЕПІ збільшує ризик розвитку панрезистентної ПІ у 8 разів (ВР-8,0 (95% ВІ-1,04-61,5) $p=0.04$). Для кожного хворого на інфікований ГНП з ЕПІ, ризик розвитку XDR-штамів становить 36%, а PDR штамів – 25%.

Висновки Наявність екстрапанкреатичних вогнищ інфекції є фактором ризику розвитку АБР штамів мікроорганізмів, що персистують у вогнищах панкреатичної інфекції. Саме у цієї категорії пацієнтів ризик ідентифікації екстенсивно резистентних штамів зростає в 2,4 рази ($p=0.003$), а панрезистентних штамів – у 8 разів ($p=0.04$), у порівнянні з хворими на інфікований ГНП без ЕПІ.

Ключові слова: панкреатична інфекція, екстрапанкреатична інфекція, мультирезистентність.

ВСТУП

Однією з основних причин летальності при гострому панкреатиті є вторинне інфікування панкреатичних некрозів. Інфікований гострий некротизуючий панкреатит (ГНП) – захворювання з неконтрольо-

ваним, часто генералізованим та довготривалим інфекційним процесом [8]. У свою чергу, причина незадовільних результатів лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями гострого некротичного панкреатиту (ГНП) пов'язана з прогресуючим ростом антибіотикорезистентних збудників панкреатичної

інфекції (ПІ) [4]. На сьогодні проблема антибіотикорезистентності (АБР) патогенів є стратегічною у всьому світі [2]. Групою міжнародних експертів Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (ECDC) у 2012 році розроблено групи антибіотиків, яким властива природна ефективність щодо патогенних мікроорганізмів; стандартизовано міжнародну термінологію щодо характеристики набутої резистентності основних збудників хірургічної інфекції. У залежності від резистентності до «ключових» антимікробних препаратів (АМП) виділяють такі рівні набутої антибіотикорезистентності: мультирезистентність (multidrug-resistant, (MDR)), екстенсивна резистентність (extensively drug-resistant (XDR)) та панрезистентність (pandrug-resistant (PDR)). MDR характеризується нечутливістю хоча б до одного антибіотика в мінімум трьох антимікробних групах, XDR – резистентність до мінімум одного АМП у всіх групах антибіотиків, окрім 1-2 груп, PDR – резистентність до всіх АМП у всіх антимікробних групах [5]. Проведене дослідження щодо впливу полірезистентних штамінів на результати лікування пацієнтів з інфікованим ГНП демонструє достовірну значущість між ПІ, що спричинена антибіотикорезистентними патогенами та несприятливим прогнозом лікування [6].

Останнім часом, окрім контролю за панкреатичною інфекцією, приділяється більше уваги до візуалізації джерел супутньої екстрапанкреатичної інфекції (ЕПІ). Низка досліджень підтверджує той факт, що ЕПІ є предиктором несприятливого прогнозу, тяжкості гострого панкреатиту та панкреатогенного сепсису [1,3,7]. Відповідно до цього, діагностована генералізована інфекційного процесу потребує призначення

емпіричної, деескалаційної, комбінованої антибактеріальної терапії, тривалого перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, що створює передумови для розвитку набутої АБР збудників ПІ [4].

Мета дослідження. Визначити вплив екстрапанкреатичної інфекції на антибіотико резистентність збудників панкреатичної інфекції у хворих на гострий інфікований некротичний панкреатит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено повздовжнє ретроспективне дослідження «випадок-контроль». Об'єкт дослідження – хворі на інфікований ГНП. Предмет дослідження – набута антибіотикорезистентність збудників ПІ у пацієнтів на ГНП. У дослідженні взяли участь 48 пацієнтів на інфікований ГНП, що проходили лікування на базі відділу хірургії захворювань печінки, підшлункової залози, та жовчних шляхів КМКЛ № 10 в період з 2017 по 2019 роки. Було сформовано дві групи. До групи контроль було включено 27 пацієнтів, які мали позитивну бактеріальну культуру з джерел ПІ (гострі рідинні парапанкреатичні скупчення, відмежовані некротичні скупчення). Група ризику – 21 хворий, в яких окрім вогнищ ПІ було зафіксовано вогнища ЕПІ (біліарна, респіраторна, катетерасоційована інфекція, уроінфекція, інфекція кровообігу). Усім пацієнтам було проведено обстеження за єдиним діагностичним алгоритмом, застосовано тактику step-up та антибактеріальну терапію згідно з сучасними стандартами та рекомендаціями. Характеристика хворих, які взяли участь у дослідженні, відображена у таблиці 1.

Таблиця 1.

Характеристика пацієнтів з гострим інфікованим некротичним панкреатитом, які взяли участь у дослідженні

Змінна, одиниці виміру		Група ризику (n=21)	Контрольна група (n=27)	Всього (n=48)
Вік пацієнтів, $\bar{X} \pm m$, роки		47,3 $\pm$ 4,3	52,5 $\pm$ 2,8	50,1 $\pm$ 3,4
Стать, n (%)	Чоловіки	8 (38,1)	24 (88,9)	34 (70,8)
	Жінки	13 (61,9)	3 (11,1)	14 (29,2)
Етіологія, n (%)	Алкогольний	7 (33,3)	27 (100)	37 (77,1)
	Біліарний	11 (52,4)	-	9 (18,7)
	Післяопераційний	3 (14,3)	-	2 (4,2)
Тяжкість захворювання, n (%)	Середньотяжкий	7 (33,3)	7 (25,9)	11 (22,9)
	Тяжкий	14 (66,7)	20 (74,1)	37 (77,1)

У всіх хворих було аналізовано біологічний матеріал з джерела панкреатичної інфекції (ПІ) (аспірат гострих парапанкреатичних рідинних скупчень, некротичні виділення з дренажів сальникової сумки та заочеревнинного простору) і з вогнищ ЕПІ (дослідження мокроти, сечі, жовчі, плеврального випоту, крові). Отриманий біологічний матеріал підлягав мікроско-

пічному дослідженню із забарвленням за Грамом; бактеріологічному дослідженню з отриманням ізольованої культури мікроорганізмів; визначення чутливості до (АМП) за допомогою диско-дифузного методу.

Бактеріологічний моніторинг проведено в два етапи. Перший етап – первинна ідентифікація збудника ПІ, на 8-14 добу. Другий етап – завершення стаціо-

нарного лікування, 48-60 доба захворювання. Мікробіологічна ідентифікація збудника ЕПІ проводилася до первинного визначення патогену ПІ, та в проміжку між I та II етапами дослідження. Термін спостереження в середньому склав 33,4 доби.

Оцінка ефекту – рівень набутої антибіотикорезистентності ідентифікованих мікробних ізолятів, дослідженої в пацієнтів з інфікованим панкреонекрозом. Набуту антибіотикорезистентність мікроорганізмів визначали за результатами антибіотикограм, які інтерпретовано згідно з рекомендаціями European Centre for Disease Control (Magiorakosetal., 2012) – MDR, XDR та PDR [5]. За результатами профілю резистентності збудників ПІ до АМП всіх хворих було розділено на чотири кластери: I – хворі у яких було ідентифіковано тільки антибіотикочутливі штами бактерій (AMR «—»), II – хворі, з визначеними MDR-бактеріями, III – хворі з XDR-бактеріями, VI – хворі з PDR бактеріями. У випадках наявності мікст-інфекції рівень антибактеріальної резистентності (АБР) зубників ПІ у кожного хворого оцінювали за найвищим кластером, що було зафіксовано під час дослідження.

Критерій включення – хворі на ГНП, в яких при бактеріологічному моніторингу вищевказаного матеріалу було отримано чисту або змішану культури мікроорганізмів на всіх етапах дослідження. Етіологічно значущим вважалось мікробне число – 10^5 КОЕ/мл. Вивчалась аеробна та факультативно-анаеробна флора. Дослідження щодо ідентифікації облигатних анаеробів не проводилося. Критерії виключення: відсутність у пацієнта на ГНП в біоматеріалі росту мікроорганізмів або їх загальне мікробне число мен-

ше ніж 10^5 КОЕ/; отримані ізоляти грибів, висіяний *Staphylococcus epidermididis*; смерть пацієнта в терміні між першим та другим етапами дослідження.

Статистичний аналіз: факторною ознакою була наявність або відсутність ознак ЕПІ у хворих на інфікований ГНП, ефект що вивчався – рівень набутої АБР (I, II, III, IV кластери). На першому етапі дослідження проведено порівняння частот якісних ознак визначенням їх 95% вірогідного інтервалу (95% ВІ) методом кутового перетворення Фішера з урахуванням поправки Йетса. Рівень значущості $p < 0,05$. На другому етапі, при наявності статистично значущого зв'язку між факторною ознакою та рівнем АБР проведено порівняльний аналіз атрибутивного ризику та відношення ризиків (ВР) з визначенням 95% ВІ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При мікробіологічному моніторингу біологічного матеріалу досліджуваних 48 хворих отримано 146 мікробних ізолятів, які були представлені 12 видами бактерій. Грампозитивні мікроорганізми було ідентифіковано у 42 випадках (28,7%), грамнегативні у 104 випадках (71,2%). Мікстінфекція спостерігалась в 39 випадках (42,4%) та була представлена комбінацією 2 та 3 мікроорганізмів, моноінфекція в 53 випадках (57,6%). У 21 хворого групи ризику отримано 70 мікробних ізолятів з джерел ПІ та 27 ізолятів отримано з джерел ЕПІ. У 27 пацієнтів контрольної групи з при бактеріологічному моніторингу вогнищ ПІ отримано 76 мікробних ізолятів. Узагальнююча характеристика мікроорганізмів відображена у таблиці 2.

Таблиця 2.

Загальна структура та характеристика збудників панкреатичної інфекції, що ідентифіковано у 48 пацієнтів на гострий некротичний панкреатит

Бактерії	Група ризику		Група контролю	
	I етап	II етап	I етап	II етап
Вид мікроорганізмів				
<i>Escherichia coli</i>	7 (28)	5 (11,1)	9 (33,3)	6 (12,2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (12)	10 (22,2)	5 (18,6)	12 (24,5)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (20)	5 (11,1)	3 (11,1)	7 (14,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (16)	3 (6,8)	3 (11,1)	3 (6,1)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (8)	0	2 (7,4)	-
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1 (4)	2 (4,4)	-	2 (4,1)
<i>Enterobacter species</i>	2 (8)	1 (2,2)	4 (14,8)	1 (2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	-	9 (20)	-	9 (18,4)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	-	1 (2,2)	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	7 (15,6)	1 (3,7)	9 (18,4)
<i>Proteus morganii</i>	1 (4)	2 (4,4)	-	-
Рівень антибіотикорезистентності збудників панкреатичної інфекції				
AMR «—»	20 (80)	9 (20)	22 (81,5)	15 (30,6)
MDR	3 (12)	12 (26,7)	5 (18,5)	21 (42,9)
XDR	2 (8)	20 (44,4)	-	12 (24,5)
PDR	-	4 (8,9)	-	1 (2)
Всього ізолятів	25	45	27	49

Вогнищами ЕПІ у пацієнтів групи ризику була жовч, харкотиння, плевральний випіт, сеча, також інфекція кровообігу та катетер-асоційована ін-

фекція. Локалізація екстрапанкреатичного джерела інфекції у хворих групи ризику відображена в таблиці 3.

Таблиця 3.

Характеристика біологічного матеріалу, що мав позитивну бактеріальну культуру у пацієнтів групи ризику

Біологічний матеріал	n (%)	Вид бактерії (кількість випадків)
Жовч	14 (51,9)	Escherichia coli (11), Klebsiella pneumoniae (3)
Харкотиння	4 (14,8)	Acinetobacterbaumannii (2), Pseudomonasaeruginosa (2)
Плевральний випіт	4 (14,8)	Acinetobacterbaumannii (2), Enterobacterspecies (2)
Сеча	1 (3,7)	Escherichiacoli (1)
Кров	2 (7,4)	Staphylococcus aureus (1), Staphylococcus saprophyticus (1)
Венозні катетери	2 (7,4)	Acinetobacter baumannii (1), Enterococcus faecium (1)

Для порівняння АБР в групі ризику та контрольній групі, перш за все, ми встановили наявність статистичних розбіжностей в кожній з груп на початковому та кінцевому етапах дослідження.

Отже, в групі ризику на початку дослідження частка бактерій без ознак АБР (AMR«-») становила 80% (20/25 мікробних ізолятів), (95% ВІ 61,4% – 93,5%), в кінці дослідження AMR «-» патогени склали 15,6% (7/45 мікробних ізолятів), (95% ВІ 6,4% – 27,8%). При порівнянні частки ідентифікованих AMR «-» бактерій в початку та кінці дослідження виявлено відмінності на рівні значущості $p < 0,001$. При порівнянні часток MDR-бактерій в групі ризику, на початковому та кінцевому етапах дослідження не виявлено статистичної значущості на рівні $p = 0,03$, при цьому, на початку дослідження відсоток MDR-патогенів складав 12% (3/25), (95% ВІ 2,2% – 28,2%) в кінці 37,8% (17/28), (95% ВІ 24% – 52,7%). Щодо XDR-мікроорганізмів, то їх частка на початку дослідження становила 8% (2/25), (95% ВІ 0,6% – 22,4%), а в кінці дослідження – 33,3% (15/45) (95% ВІ 20,1% – 48%), порівняння часток виявило відмінності на рівні статистичної значущості $p = 0,02$. При порівнянні частот ідентифікованої панрезистентної флори при динамічному моніторингу не виявлено відмінності ($p = 0,08$), на початку дослідження PDR-бактерій в 25 мікробних ізолятах не виявлено, в кінці – частка PDR-бактерій становила 13/3% (6/45), (95% ВІ 4,9% – 25%).

Контрольна група характеризувалась наступними показниками точкової та інтервальної оцінки частки рівнів АБР. Частка AMR «-» бактерій на початковому та кінцевому етапах дослідження складала 81,5% (22/27), (95% ВІ 64,1% – 94%) та 30,6% (15/49), (95% ВІ 18,3% – 44,5%) відповідно, порівняльний аналіз вста-

новив відмінності на рівні значущості $p < 0,001$. Частка ідентифікованих MDR-патогенів визначила статистично значущу різницю на початку та закінченні дослідження на рівні $p = 0,03$, при цьому відсоток MDR-бактерій на початку дослідження становив 18,5% (5/27), (95% ВІ 6% – 35,9%), а в кінці – 44,9% (21/49), (95% ВІ 31% – 59,2%). Також статистично значущі відмінності зафіксовано серед XDR-мікроорганізмів ($p = 0,005$), XDR-патогенів на початковому етапі не було зафіксовано, частка XDR-збудників ПІ на кінцевому етапі становила 22,4% (11/49), (95% ВІ 11,8% – 35,4%). Для динамічних метаморфозів PDR-мікрофлори статистичної значущості не встановлено ($p = 0,74$), панрезистентну флору визначено тільки в одному мікробному ізоляті на кінцевому етапі дослідження, на початковому – PDR-бактерій не встановлено.

Таким чином, порівняльний аналіз динамічних змін АБР мають статистично значущу часозалежну тенденцію, як у групі ризику, так і у контрольній групі у бік зменшення частки AMR«-» бактерій, збільшення MDR- та XDR-патогенів. Для панрезистентної флори статистично значущої різниці на початку та кінці дослідження не встановлено в обох групах.

Всіх пацієнтів було стратифіковано за кластерами АБР. З 21 хворого групи ризику на кінцевому етапі дослідження в групі ризику з кластером AMR «-» не було жодного пацієнта, з кластером MDR – 2, з кластером XDR – 13 та кластером PDR – 6 хворих. В контрольній групі з 27 пацієнтів кластер AMR «-» мали 9 хворих, кластер MDR – 10, кластер XDR – 7, та кластер PDR – 1 пацієнт. Точкова та інтервальна оцінка порівняння кластерів в групі ризику та контрольній групі відображений в таблиці 4.

Таблиця 4.

Порівняльна характеристика кластерів антимікробної резистентності в групах у 48 пацієнтів на інфікований гострий некротичний панкреатит.

Кластер пацієнта	Група ризику (n=21)		Група контролю (n=27)		Рівень значущості відмінності, p
	n (%)	95% ВІ	n (%)	95% ВІ	
AMR «-»	-	-	9 (24,3)	11,7-39,8	0,014
MDR	2 (9,5)	0,7-26,6	10 (37)	19,4-56,7	0,06
XDR	13 (61,9)	39,3-82	7 (21,2)	8,8-37,2	0,008
PDR	6 (28,6)	10,9-50,6	1 (3,7)	0,03-14,6	0,04

Порівняльний аналіз у групах встановив статистично значущі відмінності АБР за кластерами AMR «-», XDR та PDR, за кластером MDR у хворих не виявлено статистично значущої відмінності. Це дає змогу стверджувати, що наявність ЕПІ у пацієнтів на ГНП впливає на розвиток АБР збудників ПІ у бік збільшення XDR- та PDR- штамів ($p=0,008$ та $p=0,04$ відповідно). При цьому, у пацієнтів на інфікований ГНП з наявною ЕПІ ризик розвитку XDR-інфекції в 2,4 рази перевищував ризик розвитку даного рівня АБР у пацієнтів з відсутністю ЕПІ (ВР – 2,4 (95% ВІ – 1,16-4,91), $p=0,03$). Також, ЕПІ збільшує ризик розвитку панрезистентної ПІ у 8 разів (ВР – 8,0 (95% ВІ – 1,04-61,5) $p=0,04$). Атрибутивний ризик розвитку XDR-інфекції в групі з ЕПІ становив 36% (95% ВІ 7,8-57,5%), розвитку PDR-інфекції складав 25% (95% ВІ – 4,6-46,6). Отже, для кожного окремого хворого на інфікований ГНП, який має ознаки ЕПІ, ризик розвитку XDR-резистентних штамів становить 36%, а панрезистентних штамів – 25%.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що наявність екстрапанкреатичних вогнищ інфекції є фактором ризику розвитку

антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, що персистують у вогнищах панкреатичної інфекції. Саме у цієї категорії пацієнтів ризик ідентифікації екстенсивно резистентних штамів зростає в 2,4 рази ($p=0,03$), а панрезистентних штамів – у 8 разів ($p=0,04$), в порівнянні з хворими на інфікований панкреонекроз, де екстрапанкреатична інфекція відсутня.

Перспективи подальших досліджень. Відомо, що екстрапанкреатична інфекція, яка ускладнює перебіг гострого некротичного панкреатиту, пов'язана з більш раннім інфікуванням (гострий біліарний панкреатит) чи більш тяжкими генералізованими септичними ускладненнями (уроінфекція, респіраторна інфекція, інфекція кровообігу). Відповідно, подальші дослідження з вивчення впливу факторів на розвиток антибіотикорезистентності у збудників панкреатичної інфекції, із врахуванням наявності екстрапанкреатичної інфекції, повинні включати інші факторні ознаки: емпірична антибактеріальна терапія, тривалість етіотропного лікування, ступінь септикоіндукованих генералізованих ускладнень тощо та потребують мультиваріантного логістичного аналізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Brown L. A., Hore T. A., Phillips A. R., Windsor J. A., Petrov M. S. A systematic review of the extrapancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, No 6. P. 436-443. doi: 10.1016/j.pan.2014.09.010.
2. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics / World Health Organization. 2017. P. 1-4.
3. Grajales-Figueroa G., Díaz Hernández H. A., Chacón Portillo M. A., Uscanga L. F., Peláez-Luna M., Hernández Calleros J. Increased mortality from extrapancreatic infections in hospitalized patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019. Vol. 28. P. 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/2789764>
4. Jain S. et al. Infected pancreatic necrotic due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018. Vol. 9, No 10. P. 1-8. DOI: 10.1038/s41424-018-0056-x
5. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. Vol. 18, No 13. P. 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
6. Ning C., Huang G., Shen D., Bonsu A. A., Ji L., Lin C., Cao X., J. Li. Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patient with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No. 7. P. 935-940.
7. Pando E., Alberti P., Hidalgo J., Vidal L., Dopazo C., Caralt M., Blanco L., Gomez-Gavara C., Bilbao I., Balsells J., Charco R. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. V.18. No 5. P. 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.481>.
8. Werge M., Novovic S., Schmidt P. N., Gluud L. L. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016. Vol.16. No 5. P. 698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.

REFERENCES

1. Brown L. A., Hore T. A., Phillips A. R., Windsor J. A., Petrov M. S. (2014). A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 14, (6), 436-443. doi: 10.1016/j.pan.2014.09.010.
2. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. (2017). World Health Organization. 1-4.
3. Grajales-Figueroa G., Díaz Hernández H. A., Chacón Portillo M. A., Uscanga L. F., Peláez-Luna M., Hernández Calleros J. (2019). Increased mortality from extrapancreatic infections in hospitalized patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and Practice*, 28, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2019/2789764>
4. Jain S., Mahapatra S. J., Gupta S., Shalimar, Garg P. K. (2018). Infected pancreatic necrotic due to multidrug-resistant organisms and persistent organ failure predict mortality in acute pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 9, (10), 1-8. DOI: 10.1038/s41424-018-0056-x.
5. Magiorakos A. P., Srinivasan A., Carey R. B., Carmeli Y., Falagas M. E., Giske C. G., Harbarth S., Hindler J. F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D. L., Rice L. B., Stelling J., Struelens M. J., Vatopoulos A., Weber J. T., Monnet D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18, (13), 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
6. Ning C., Huang G., Shen D., Bonsu A. A., Ji L., Lin C., Cao X., J. Li. (2019). Adverse clinical outcomes associated with multidrug-resistant organisms in patient with infected pancreatic necrosis. *Pancreatology*, 19 (7), 935-940.
7. Pando E., Alberti P., Hidalgo J., Vidal L., Dopazo C., Caralt M., Blanco L., Gomez-Gavara C., Bilbao I., Balsells J., Charco R. (2018). The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*, 18, (5), 486-493. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.05.481>.
8. Werge M., Novovic S., Schmidt P. N., Gluud L. L. (2016). Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*, 16, 5, 698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004.

*Резюме***ЭКСТРАПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ****А. И. Дронов, И. А. Ковальская, А. И. Горлач, И. А. Щигель**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Кафедра общей хирургии № 1.

Цель исследования. Определить влияние экстрапанкреатической инфекции (ЭПИ) на антибактериальную резистентность возбудителей панкреатической инфекции у больных с острым инфицированным некротическим панкреатитом.

Материалы и методы. Проведено продольное ретроспективное исследование «случай-контроль». Объект исследования – больные с инфицированным острым некротическим панкреатитом (ОНП). Предмет исследования – приобретенная антибиотикорезистентность возбудителей панкреатической инфекции (ПИ) у пациентов с ОНП. В группу «контроль» были включены 27 пациентов, которые имели положительную бактериальную культуру из источников ПИ. Группа риска – 21 больной, в которых были зафиксированы дополнительные очаги ЭПИ. Бактериологический мониторинг проводился в два этапа: первичная идентификация возбудителя ПИ и завершения стационарного лечения. Микробиологическая идентификация возбудителя ЭПИ проводилась до первоначального определения патогена ПИ, и в промежутке между I и II этапами исследования. По результатам профиля резистентности возбудителей ПИ к АМП всех больных были разделены на четыре кластера: I – больные с антибиотикочувствительными штаммами бактерий (AMR «—»), II – больные с определенными MDR-бактериями (multidrug-resistant), III – больные с XDR-бактериями (extensively drug-resistant), IV – больные с PDR-бактериями (pandrug-resistant).

Результаты. Сравнительный анализ в группах установил статистически значимые различия АБР по кластерам AMR «—», XDR и PDR, по кластеру MDR статистически значимого различия у больных не выявлено. Это позволяет утверждать, что наличие ЭПИ у пациентов ОНП влияет на развитие АБР возбудителей ПИ в сторону увеличения XDR- и PDR-штаммов ($p = 0.008$ и $p = 0.04$ соответственно). При этом, у пациентов с инфицированным ОНП и ЭПИ риск развития XDR-инфекции в 2,4 раза превышал риск развития данного уровня АБР у пациентов с отсутствием ЭПИ (BP-2,4 (95% ВИ-1,16-4,91), $p = 0,03$). Также ЭПИ увеличивает риск развития панрезистентности ПИ в 8 раз (BP-8,0 (95% ВИ-1,04-61,5) $p = 0,04$). Для каждого больного с инфицированным ОНП с ЭПИ, риск развития XDR-штаммов составлял 36%, а PDR штаммов – 25%.

Выводы. Наличие экстрапанкреатических очагов инфекции является фактором риска развития АБР штаммов микроорганизмов, которые персистируют в очагах панкреатической инфекции. Именно в этой категории пациентов риск идентификации экстенсивно резистентных штаммов растет в 2,4 раза ($p = 0,03$), а панрезистентных штаммов – в 8 раз ($p = 0,04$), по сравнению с больными с инфицированным ОНП без ЭПИ.

Ключевые слова: Панкреатическая инфекция; экстрапанкреатическая инфекция; мультирезистентность

Summary

EXTRAPANCREATIC INFECTION AS A RISK FACTOR FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PANCREATIC INFECTIOUS AGENTS IN PATIENTS WITH ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

O. Dronov, I. Kovalska, A. Horlach, I. Shchyhel

Bogomolets National Medical University, Department of General Surgery No. 1

Aim of the study. To determine the effect of extrapancreatic infection (EPI) on antibacterial resistance of pancreatic infectious agents in patients with acute infected necrotic pancreatitis

Materials and Methods. A longitudinal retrospective case-control study was conducted. The Object of the study were the patients with infected acute necrotizing pancreatitis (ANP). The subject of the study was the acquired AMR of pancreatic infection (PI) agents in patients with ANP. The control group included 27 patients who had a positive bacterial culture from sources of PI. 21 patients were included in the risk group, in which the additional source of EPI was recorded. Bacteriological monitoring was conducted in two stages: the primary identification of the agent of PI and the completion of inpatient treatment. Microbiological identification of the pathogen of EPI was performed before the primary determination of the pathogen of PI, and in the interval between stages I and II of the study. According to the results of the resistance profile of PI to AMR, all patients were divided into four clusters: I – patients who identified only antibiotic-sensitive bacterial strains (AMR“-”), II – patients with defined MDR-bacteria (multidrug-resistant), III – patients with XDR-bacteria (extensively drug-resistant), IV – patients with PDR bacteria (pandrug-resistant).

Results. The presence of EPI in patients with ANP influences the development of AMRs of PI toward increasing XDR and PDR strains ($p=0.008$ and $p=0.04$, respectively). In patients with infected ANP with the EPI, the risk of developing XDR infection was 2.4 times higher than the risk of developing this level of AMR in patients with no EPI (RR-2.4 (95% CI-1.16-4.91), $p=0.03$). EPI increases the risk of PDR PI by 8 times (RR-8.0 (95% CI-1.04-61.5) $p=0.04$). For each patient with infected ANP with signs of EPI, the risk of developing XDR strains was 36%, and PDR strains – 25%.

Conclusions. The presence of extrapancreatic sources of infection is a risk factor for development of AMR strains of microorganisms that persist in the sources of pancreatic infection. In this category of patients the risk of identification of extensively resistant strains was increased by 2.4-fold ($p=0.03$) and PDR strains by 8-fold ($p=0.04$), compared with patients with infected ANP without EPI.

Keywords: pancreatic infection; extrapancreatic infection; multidrug resistance

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 9.01.2020

УДК 617-089.5
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.05](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.05)

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ НЕПРЯМОЇ КАЛОРИМЕТРІЇ У ПЕРИОПЕРАЦІЙНОМУ ЕНЕРГОМОНІТОРИНГУ

В. І. Черній, А. І. Денисенко

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Мета дослідження. Розробити спосіб періопераційного енергомоніторингу та впровадити його в клінічну практику.

Матеріал і методи. Для дослідження були залучені 125 пацієнтів, яким проводилися різні оперативні втручання під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрану та наркотичного анальгетика фентанілу в умовах низько-поточної штучної вентиляції легень. Методи періопераційного моніторингу «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists, 2010) були доповнені використанням непрямой калориметрії.

Результати. Проаналізувавши літературні дані, було виявлено тісний кореляційний зв'язок між енергетичним еквівалентом кисню (EEO_2) та респіраторним коефіцієнтом (RQ). Автори отримали відповідну формулу однофакторної лінійної регресії, яка мала вигляд: $EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037$. Використовуючи основні принципи газообміну в легенях Бора-Енгофа, був розроблений метод періопераційного енергомоніторингу, на основі непрямой калориметрії з урахуванням реальних значень енергетичного еквівалента кисню пацієнтів. Розроблена універсальна формула визначення рівня метаболізму хворого (MR, кал/хв) у вигляді: $MR = [0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / P_a CO_2) \times (FiO_2 - FeO_2)] \times (1,157 \times RQ + 4,037)$

де, V_E – загальна вентиляція легень за хвилину (мл/хв), $P_E CO_2$, $P_a CO_2$ – парціальний тиск відповідно в суміші газів, яка видихається та в артеріальній крові (мм рт.ст.). FiO_2 та FeO_2 – фракція кисню в газовій суміші, яка вдихається та видихається в одиницях (%/100). Метод реалізований у вигляді комп'ютерної програми, створеної на основі розробленої формули. В роботі представлені методи інтенсивної періопераційної терапії з урахуванням рівня метаболізму.

Висновок. Метод періопераційного енергомоніторингу істотно доповнює «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики», WFSA (2010), підвищує періопераційну безпеку пацієнтів за рахунок виявлення порушень метаболізму та проведення відповідної патогенетичної корекції.

Ключові слова: періопераційний енергомоніторинг, споживання кисню, енергетичний (калорійний) еквівалент кисню, рівень метаболізму.

ВСТУП

В світі сучасних хірургічних технологій, особливо Fast Track-хірургії, які стали більш малоінвазивними та кровозберігаючими, все більшу роль відіграють анестезіологічні засоби їх періопераційного забезпечення [1-2]. І в цьому сенсі якісний періопераційний моніторинг набуває особливої ваги. Так, наразі, в операційних використовують «Міжнародні стандарти

безпечної анестезіологічної практики» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists), (2010), які включають в себе: моніторинг оксигенації, дихальних шляхів, вентиляції, гемодинаміки, температури, нервово-м'язової провідності, глибини наркозу та динаміки пробудження [3]. При всій їх надійності, вони не охоплюють контроль процесів метаболізму, що особливо важливо в умовах проведення загальної інгаляційної низько поточної (Low Flow Anesthesia, LFA)

та мало поточної анестезії (Minimal Flow Anesthesia, MFA), а тому не можуть повною мірою запобігати ризикам післяопераційних ускладнень, пов'язаних з їх порушеннями.

Мета дослідження — розробити спосіб періопераційного енергомоніторингу та впровадити його в клінічну практику.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Враховуючи можливості моніторів сучасного наркозно-дихального обладнання операційних, які дозволяють в режимі реального часу визначати об'єми та газовий склад суміші, яку пацієнт вдихає та видихає, самим зручним способом енергомоніторингу є непряма (респіраторна) калориметрія, яка ґрунтується на даних газового аналізу. Визначивши, споживання кисню (Oxygen uptake, VO_2 , мл/хв) та знаючи реальний енергетичний (калорійний) еквівалент кисню (Energy Equivalent of Oxygen, EEO_2) (кал/л), тобто, ту кількість енергії, яка звільняється при повному окисненні певної речовини до вуглекислого газу і води, на кожен мл поглиненого при цьому кисню, можливо визначити рівень метаболізму (Metabolic Rate, MR) (кал) пацієнта та контролювати його періопераційно.

$$\text{Тобто: } MR = VO_2 \times EEO_2 \quad (1)$$

Враховуючи, що для здійснення газообміну важливим є не весь об'єм газової суміші, яка вентилює легені, а тільки та його частина, яка вентилює альвеолярний простір (Valv), де безпосередньо здійснюється газообмін, рівень споживання кисню можна визначити наступним чином:

$$VO_2 = \text{Valv} \times (FiO_2 - FeO_2), \quad (2)$$

де: FiO_2 — фракція кисню в суміші, яка вдихається;
 FeO_2 — фракція кисню в кінцевій частині суміші, яка видихається;

Valv — альвеолярна вентиляція (мл/хв).

Розуміючи, що в анатомічному та альвеолярному мертвому просторі газообмін не відбувається, та, враховуючи, що вуглекислий газ (CO_2), який видихається, поступає із альвеолярного газу, а не з газу мертвого простору, кількість його виділення можна представити так:

$$V_E \times F_E CO_2 = \text{Valv} \times F_A CO_2, \quad (3)$$

де: $F_E CO_2$ і $F_A CO_2$ — відповідно фракції CO_2 в газі, який видихається та альвеолярному газі.

Оскільки, загальна вентиляція легень складається з альвеолярної вентиляції легень та вентиляції мертвого простору (VD), зрозуміло, що альвеолярна вентиляція дорівнює:

$$V_E - VD \quad (4)$$

Враховуючи формулу (4), після підстановки « $V_E - VD$ » замість «Valv» в формулу (3) та нескладного обчислення отримуємо:

$$V_E \times F_E CO_2 = (V_E - VD) \times F_A CO_2$$

$$V_E \times F_E CO_2 = V_E \times F_A CO_2 - VD \times F_A CO_2$$

$$(V_E \times F_A CO_2) - (V_E \times F_E CO_2) = VD \times F_A CO_2$$

$$V_E \times (F_A CO_2 - F_E CO_2) = VD \times F_A CO_2 \quad (5)$$

Формулу (5) легко представити у вигляді формули-пропорції:

$$VD/V_E = (F_A CO_2 - F_E CO_2) / F_A CO_2 \quad (6)$$

Вважаючи, що парціальний тиск пропорційний його складу, її можливо записати у вигляді:

$$VD/V_E = (P_A CO_2 - P_E CO_2) / P_A CO_2 \quad (7)$$

Це і є формула Бора-Енгоффа (Bohr-Enghoff's equation) [4].

де: VD/V_E — об'ємна частина вентиляції мертвого простору від загальної вентиляції легень,
 $P_A CO_2 - P_E CO_2$ — парціальний тиск CO_2 в альвеолах легень та в кінці видиху.

Оскільки, у людей без порушень вентиляції та легеневої перфузії парціальний тиск CO_2 в альвеолярному газі та артеріальній крові практично однакові, формула Бора-Енгоффа може бути записана у вигляді:

$$VD/V_E = (PaCO_2 - P_E CO_2) / PaCO_2 \quad (8)$$

Виходячи з формули (8), альвеолярну вентиляцію легень можна представити у вигляді:

$$\text{Valv} = V_E \times [1 - (VD/V_E)] = V_E \times [1 - (PaCO_2 - P_E CO_2) / PaCO_2] \quad (9)$$

де: $1 - (VD/V_E)$ — об'ємна частина альвеолярної від загальної вентиляції легень;

Після нескладного обчислення отримаємо:

$$\text{Valv} = V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2) \quad (10)$$

Тоді, з урахуванням коефіцієнта перетворення значень із системи STPD до системи BTPS, формула (10) буде виглядати так:

$$\text{Valv} = K \times V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2), \quad (11)$$

де: K — коефіцієнт перетворення значень із системи STPD до системи BTPS. Зазвичай, його приймають рівним 0,863 (Jeret N. et al., 1971).

А споживання кисню, згідно формули (2) буде:

$$VO_2 = 0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2) \quad (12)$$

Тоді, формулу (1) визначення рівня метаболізму можна представити у вигляді:

$$MR = [0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2)] \times EEO_2 \quad (13)$$

Для визначення енергетичного еквівалента кисню формули нашої моделі енергомоніторингу, проведено вивчення відповідної літератури. При цьому, Luck (1924) встановлено, що поглинання певної кількості кисню і виділення певної кількості вуглекислого газу за один і той же проміжок часу, супроводжується відповідною кількістю виділеної енергії [5]. По їх співвідношенню можна судити про те, які речовини переважно окислюються. Співвідношення між кількістю вуглекислого газу, що виділився в процесі окислення, і кількістю кисню, який пішов на окислення (V_{CO_2}/V_{O_2}), називається респіраторним коефіцієнтом (Respiratory

Quotient, RQ), який умовно можна розглядати як коефіцієнт корисної дії «енергетичної машини» тканини пацієнта. Величина RQ різна при окисленні білків (0,8), вуглеводів (1,0) та жирів (0,7). При змішаному харчуванні RQ коливається в межах 0,85–0,90.

На теперішній час, таблиця Luck втратила свою практичну складову в силу наявності багатьох неточностей та помилок в розрахунках. Наразі використовується більш надійний спосіб обчислення непротеїнових дихальних коефіцієнтів, який відповідає прийнятим в даний час біохімічним та фізичним даним (табл. 1) [6].

Таблиця 1

Таблиця не протеїнових респіраторних коефіцієнтів (F. Peronnet et D. Massicotte)

RQ	Percentages of energy from		Energy equivalent of oxygen		RQ	Percentages of energy from		Energy equivalent of oxygen	
	Glucose	Fatty acids	kcal/l (STPD)	kJ/l (STPD)		Glucose	Fatty acids	kcal/l (STPD)	kJ/l (STPD)
0.7036	0	100	4.851	20.287	0.855	53.4	46.6	5.026	21.019
0.705	0.5	99.5	4.852	20.291	0.86	55.1	44.9	5.032	21.044
0.71	2.3	97.7	4.858	20.316	0.865	56.8	43.2	5.037	21.065
0.715	4.2	95.8	4.864	20.341	0.87	58.5	41.5	5.043	21.090
0.72	6.0	94.0	4.870	20.366	0.875	60.2	39.8	5.049	21.115
0.725	7.8	92.2	4.875	20.387	0.88	61.9	38.1	5.055	21.140
0.73	9.6	90.4	4.881	20.412	0.885	63.6	36.4	5.060	21.161
0.735	11.4	88.6	4.887	20.437	0.89	65.3	34.7	5.066	21.186
0.74	13.2	86.8	4.893	20.463	0.895	66.9	33.1	5.072	21.211
0.745	15.0	85.0	4.899	20.488	0.9	68.6	31.4	5.078	21.236
0.75	16.8	83.2	4.904	20.509	0.905	70.3	29.7	5.084	21.261
0.755	18.6	81.4	4.910	20.534	0.91	71.9	28.1	5.089	21.282
0.76	20.4	79.6	4.916	20.559	0.915	73.6	26.4	5.095	21.307
0.765	22.1	77.9	4.922	20.584	0.92	75.3	24.7	5.101	21.332
0.77	23.9	76.1	4.927	20.605	0.925	76.9	23.1	5.107	21.357
0.775	25.7	74.3	4.933	20.630	0.93	78.6	21.4	5.112	21.378
0.78	27.4	72.6	4.939	20.655	0.935	80.2	19.8	5.118	21.403
0.785	29.2	70.8	4.945	20.680	0.94	81.8	18.2	5.124	21.429
0.79	31.0	69.0	4.951	20.705	0.945	83.5	16.5	5.130	21.454
0.795	32.7	67.3	4.956	20.726	0.95	85.1	14.9	5.136	21.479
0.8	34.5	65.5	4.962	20.751	0.955	86.7	13.3	5.141	21.500
.805	36.2	63.8	4.968	20.776	0.96	88.4	11.6	5.147	21.525
0.81	38.0	62.0	4.974	20.801	0.965	90.0	10.0	5.153	21.550
0.815	39.7	60.3	4.980	20.826	0.97	91.6	8.4	5.159	21.575
0.82	41.4	58.6	4.985	20.847	0.975	93.2	6.8	5.164	21.596
0.825	43.2	56.8	4.991	20.872	0.98	94.8	5.2	5.170	21.621
0.83	44.9	55.1	4.997	20.897	0.985	96.4	3.6	5.176	21.646
0.835	46.6	53.4	5.003	20.923	0.99	98.0	2.0	5.182	21.671
0.84	48.3	51.7	5.008	20.943	0.995	99.6	0.4	5.188	21.696
0.845	50.0	50.0	5.014	20.969	0.996	100	0	5.189	21.700
0.85	51.7	48.3	5.020	20.994					

1 kcal = 4.182 kJ.

Одним із ключових кроків методу є визначення складу суміші вуглеводів та жиру, окислених та відтворених авторами в спеціальній таблиці непротеїнових дихальних коефіцієнтів. Ця таблиця вказує на задану норму співвідношення видаленого вуглекислого газу

з організму до спожитого кисню, відсоток енергії, що отримується від вуглеводів відносно окислення жиру, та енергетичний еквівалент кисню.

Коефіцієнт дихального обміну можна сприймати як непротеїновий респіраторний коефіцієнт, припу-

скаючи, що кількість окислених білків є невеликим і незначним. Крім того, передбачається, що інші метаболічні процеси, які пов'язані з виробництвом та/або споживанням O_2 та/або виділення CO_2 (наприклад, глюконеогенез з білків, утворення кетонів, ліпогенез), є кількісно невеликим, порівняно з окисленням глюкози та жирної кислоти. Також передбачається, що коефіцієнт дихального обміну адекватно відображає респіраторний коефіцієнт: тобто на виділення вуглекислого газу, не впливають ні гіпо- ні гіпервентиляція або рівень бікарбонатного резерву.

Виходячи із методу непрямой калориметрії та особливостей математичної обробки показників вище вказаної таблиці, ми припустили наявність високого кореляційного зв'язку між респіраторним коефіцієнтом та енергетичним еквівалентом кисню, вказани-

ми авторами. Для цього ми використали статистичну програму StatSoft STATISTICA 12.5.192.7. Спочатку визначили, що обидва показники мали нормальний розподіл. Використовуючи опцію «Multiple Regression» програми, визначили високу статистичну значимість цієї моделі: $F(1,59)=2264E3$ $p<0,0001$. Так, як $p<0,0001$ (програма показує « $p < 0,0000$ »), то нульову гіпотезу про відсутність взаємного зв'язку між RQ та EEO_2 можна спростувати, тобто статистично підтвердити її наявність. Коефіцієнт детермінації моделі $R^2 = 0,999$ свідчить про дуже високий кореляційний (функціональний) зв'язок енергетичного еквівалента кисню з респіраторним коефіцієнтом, що впливає з біохімічної природи цих показників. Згідно таблиці 1, побудовано графік залежності енергетичного еквіваленту кисню від дихального коефіцієнту (рис. 1).

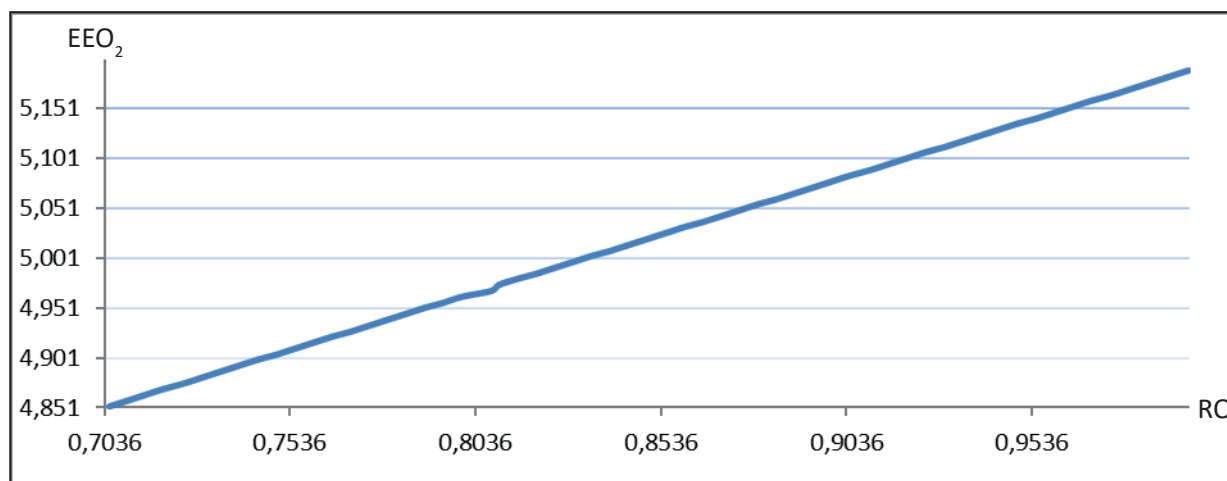


Рисунок 1. Залежність EEO2 від RQ (по даним таблиці 1).

Відповідно, формула однофакторного лінійного регресійного аналізу ($y = b_1 \times x + b_0$) моделі має вигляд: $y = 1,156574 \times x + 4,036830$ (табл. 2). Програма також перевірила нульову гіпотезу про рівність нулю значень коефіцієнта і константи. В даному випадку значення коефіцієнтів Стюдента

дозволяють відкинути нульову гіпотезу як щодо константи, так і по відношенню до коефіцієнта регресії (представлені в графі «p-value» рівні статистичної значущості менше 0,05 як для константи, так і для коефіцієнта регресії). Таким, чином: $EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037$.

Таблиця 2

Заключні статистичні показники регресійного аналізу програми

Regression Summary for Dependent Variable: параметр 2 (Лист1 in RQ_EEO)					
R= 0,99998697 R?= ,99997394 Adjusted R?= ,99997350					
F(1,59)=2264E3 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,00053					
b*	Std. Err. of b*	B	Std. Err. of b	t(59)	p-value
		4,036830	0,000657	6145,254	0,00
0,999987	0,000665	1,156574	0,000769	1504,588	0,00

Враховуючи отриману формулу однофакторної лінійної регресії залежності EEO_2 від RQ, формулу визначення метаболізму (13) можна представити у вигляді:

$$MR = [0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2)] \times (1,157 \times RQ + 4,037) \quad (14)$$

де, RQ, згідно формул (3) та (12) буде:

$$RQ = (V_E \times F_{E\text{CO}_2}) / [0,863 \times V_E \times (P_{E\text{CO}_2} / P_{a\text{CO}_2}) \times (F_{i\text{O}_2} - F_{E\text{O}_2})] \quad (15)$$

В формулах 14 і 15, MR представлено в кал/хв., V_E – у мл/хв., $F_{E\text{CO}_2}$ – у вигляді фракції (частини) CO_2 по відношенню до загального об'єму газу, який видихається, $P_{E\text{CO}_2}$, $P_{a\text{CO}_2}$ – у мм рт.ст.

В сучасних операційних моніторах, концентрація CO_2 може бути представлена у вигляді фракції ($F_{E\text{CO}_2}$) по відношенню до загального об'єму газу, який видихається (його можна вставити в формулу 15), в%, які легко можна перевести в $F_{E\text{CO}_2}$ так і у вигляді парціального тиску (мм рт.ст.). У випадку наявності значень $P_{E\text{CO}_2}$ в мм рт.ст., для отримання $F_{E\text{CO}_2}$ треба скористатися простим розрахунком:

$$F_{E\text{CO}_2} = (P_{E\text{CO}_2}) / (P_b - 47 \text{ мм рт.ст.}) \quad (16)$$

де: P_b – барометричний тиск, який умовно можна прийняти за 760 мм рт.ст; 47 мм рт.ст. – тиск парів води при температурі 37 гр. С. (BTPS).

Для стандартизації отриманих показників, зручно використовувати рівень метаболізму, виражений на одиницю площі (м^2) пацієнта, де площа тіла розраховується по формулі Mosteller $P = \frac{\sqrt{m \times h}}{60}$ (17)

де: m – вага тіла (кг), h – зріст пацієнта (см).

Тоді, метаболізм, стандартизований на одиницю площі тіла ($\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$) (MR_s) буде:

$$MR_s = [0,863 \times V_E \times (P_{E\text{CO}_2} / P_{a\text{CO}_2}) \times (F_{i\text{O}_2} - F_{E\text{O}_2})] \times (1,157 \times RQ + 4,037) / S \quad (18)$$

При проведенні даної методики периопераційного моніторингу використовуються наступні показники, які контролюються сучасним монітором наркозно-дихального апарата:

V_E – вентиляція легень за хвилину (мл/хв);

$P_{E\text{CO}_2}$ ($F_{E\text{CO}_2}$) – відповідно, парціальний тиск (мм рт.ст.) та фракція (в одиницях) CO_2 в газі, який видихається;

$F_{i\text{O}_2}$ та $F_{E\text{O}_2}$ – фракція O_2 в газовій суміші, яка вдихається та видихається в одиницях (%/100);

А, також, лабораторним газоаналізатором визначається парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові ($P_{a\text{CO}_2}$), взятій з променевої артерії (мм рт.ст.) та вводяться вага (m , кг) та зріст (h , см) пацієнта.

Мініінвазивна технологія енергомоніторингу (без катетеризації променевої артерії та визначення $P_{a\text{CO}_2}$), проводиться у пацієнтів без порушень вентиляції та перфузії, коли альвеолярний мертвий простір зазвичай незначний а, отже, анатомічний та, відповідно, фізіологічний мертвий простір, оцінюється в 2 мл/кг ваги тіла (Hough A. 2001).

Тоді, враховуючи, що $Valv = V_E - (2 \times m \times RR)$,

де RR – частота дихання (хв^{-1}), формула розрахунку метаболізму виглядає наступним чином:

$$MR_s = [V_E - (2 \times m \times RR)] \times (F_{i\text{O}_2} - F_{E\text{O}_2}) \times (1,157 \times RQ + 4,037) / S \quad (19)$$

Значення метаболізму, які отримуються під час периопераційного енергомоніторингу, порівнюють з вихідними показниками, які були перед оперативним втручанням та рівнем основного обміну (базальним метаболізмом, *Basal Metabolic Rate*, BMR) будуючи периопераційну інтенсивну терапію, яка буде запобігати розвитку енергокисневого дефіциту, отже знижуватиме ризики ускладнень, пов'язані з ним.

BMR – це та необхідна кількість енергії, яка повинна підтримувати не активні на даний момент тканини організму для збереження їх можливості до негайного та не обмеженого функціонування. Він розраховується як необхідна кількість кілокалорій на добу для кожної конкретної людини, як рівень належного індивідуального метаболізму в стані фізіологічного спокою та нормальної температури тіла, тобто, як та кількість енергії, яка необхідна для підтримки самих основних функцій організму в стані спокою, в не стресовому навколишньому середовищі, без урахування енергії, яка витрачається на рухову активність, перетравлення їжі, хірургічну та анестезіологічну агресію, тощо [7]. BMR розраховується згідно з формули Міффіна – Сан Джеора, та представляє узагальнення статистичних даних авторів. В своїй роботі, ми використовуємо спрощений варіант базального метаболізму, без використання коефіцієнту фізичної активності людини, з урахуванням статі, ваги, зросту та віку в ккал/24год. Тоді, з урахуванням переходу на $\text{кал} \times \text{хв}^{-1}$ та стандартизації показників на одиницю площі тіла визначення базального метаболізму в $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$:

$$BMR_{s(\text{чоловіка})} = 0,694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6,25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік(роки)} + 5] / S; \quad (20)$$

$$BMR_{s(\text{жінки})} = 0,694 \times [10 \times m(\text{кг}) + 6,25 \times h(\text{см}) - 5 \times \text{вік(роки)} - 161] / S; \quad (20)$$

Спосіб периопераційного енергомоніторингу реалізований у вигляді конкретної комп'ютерної програми, що дозволяє досить швидко виконувати всі розрахунки, пов'язані з її використанням у реальному часі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Спосіб був апробований на 125 пацієнтах нашої клініки, яким проводилися різні оперативні втручання. Нижче ми приводимо приклади такого використання під час оперативних втручань у пацієнтів, під загальним знеболюванням з використанням інгаляційного анестетика севофлюрану та наркотично-

го анальгетика фентаніла в умовах низько-поточної штучної вентиляції легень наркозно-дихальним апаратом «Fabius Tiro» та використання біомонітора «Infinity Delta» («Dräger», Germany). Премедикація безпосередньо перед операцією – внутрішньовенно атропіну сульфат (0,01 мг/кг) та фентаніл 0,005% (0,1 мг). Індукція наркозу проводилася пропофолом (2,0 мг/кг). Відразу після індукції протягом 30 хв внутрішньовенно крапельно здійснювали інфузію розчину парацетамолу 1000 мг (інфулган, «Юрія-Фарм», Україна). Основним анестетиком був севофлюран. Фентаніл 0,005% вводили в дозі (2-5) $\text{мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{год}^{-1}$ за допомогою шприцевого інфузійного насосу фірми B|Braun Space. В якості м'язового релаксantu використовували атракуріуму бесилат (Атракуріум-Ново, «Новофарм-Біосинтез», Україна) в загальноприйнятих дозах. З метою запобігання нудоти та блювоти в ранньому післяопераційному періоді, перед оперативним втручанням призначали селективний антагоніст 5НТз серотонінових рецепторів ондансетрон в загальній дозі 8 мг. За 30 хв. до пробудження вводився декскетпрофен (дексалгін, Berlin-Chemie Germany) в дозі 50 мг і надалі по 50 мг через 8-12 год. Під час наркозу застосовували всі «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики» WFSA 2010 [3]. Глибина наркозу контролювалась показниками електричної активності головного мозку за допомогою спеціального біспектрального модуля монітору Infinity Delta з визначенням BIS-індексу, який підтримувався на рівні 45-50 балів. Функціональний стан серця та гемодинамічні показники визначалися в режимі реального часу біомонітором «Infynity Delta» («Dräger», Germany) та реокардіогра-

фічним комплексом «Реоспектр-3» (Україна, Росія, 2013) методом інтегральної реовазографії по Тищенко. При проведенні метаболічного моніторингу використовувалися наступні показники:

Вага (кг) та зріст пацієнта (см).

V_E – загальна хвилинна вентиляція (мл/хв);

$P_E \text{CO}_2$ ($F_E \text{CO}_2$) – відповідно, парціальний тиск (мм рт.ст.) та фракція (в одиницях) CO_2 в газі, який видихається;

$F_i \text{O}_2$ та $F_E \text{O}_2$ – фракція O_2 в газовій суміші, яка вдихається та видихається в одиницях (%/100);

У випадку використання мініінвазивної технології (без катетеризації променевої артерії) розрахунок проводився згідно формули (19). При катетеризації артерії, додатково визначалися PaCO_2 , використовуючи аналізатор газового, кислото-лужного та електrolітного складу «Cobas b 221» (Roche Diagnostics GmbH, Germany) та розрахунки проводили згідно формули (18).

В таблицях отриманих даних (табл. 3, табл. 4) представлені: середній артеріальний тиск (Mean Blood Pressure, MBP), частота серцевих скорочень (Heart Rate, HR), ударний об'єм (Stroke Volume, SV), ударний індекс (Stroke Volume Index, SVI), серцевий викид (Cardiac Output, CO), серцевий індекс (Cardiac index, CI), транспорт кисню (Oxygen Delivery, DO_2), споживання кисню (VO_2), респіраторний коефіцієнт (RQ), енергетичний еквівалент кисню (EEO_2), рівні реального MR_s та базального BMR_s метаболізму, стандартизовані на одиницю площі тіла.

Таблиця 3

Показники енергомоніторингу пацієнта з морбідним ожирінням 4ст.

Показники / етапи дослідження	1	2	3	4	5	6	7
MBP (мм рт.ст.)	106	99	85	74	84	92	96
HR (хв ⁻¹)	71	65	81	84	73	74	69
SV (мл×хв ⁻¹)	72	75	47	42	63	69	78
SVI (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	27	28	17	16	23	26	29
CO (л×хв ⁻¹)	5,1	4,9	3,8	3,5	4,6	5,1	5,4
CI (л×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	1,9	1,8	1,4	1,3	1,7	1,9	2,0
DO_2 (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	396	375	292	271	355	396	417
VO_2 (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	148	135	129	118	127	139	145
RQ (ум.од.)	0,83	0,83	0,80	0,78	0,72	0,75	0,81
EEO_2 (кал/мл)	5,0	5,0	4,96	4,94	4,87	4,90	4,97
MR_s (кал×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	740	675	640	583	619	681	721
BMR_s (кал×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	616						

Таблиця 4

Показники енергомоніторингу пацієнта з дифузним зобом Іст., тиреотоксикозом тяжкої форми у стадії нестійкої медсубкомпенсації

Показники / етапи дослідження	1	2	3	4	5	6	7
MBP (мм рт.ст.)	121	113	130	129	104	88	81
HR (хв ⁻¹)	79	81	95	86	76	72	64
SV (мл×хв ⁻¹)	82	76	84	79	76	64	67
SVI (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	51	48	56	49	48	40	42
CO (л×хв ⁻¹)	6,5	6,2	7,9	6,8	5,8	4,6	4,3
CI (л×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	4,1	3,9	4,9	4,3	3,6	2,9	2,7
DO ₂ (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	787	748	940	825	690	556	518
VO ₂ (мл×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	164	159	175	187	169	157	153
RQ (ум.од.)	0,86	0,84	0,89	0,88	0,85	0,83	0,83
ЕЕО ₂ (кал/мл)	5,0	5,0	5,1	5,1	5,0	5,0	5,0
MR _s (кал×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	820	795	893	954	845	785	765
BMR _s (кал×хв ⁻¹ ×м ⁻²)	533						

Приклад 1. Пацієнт П. 56 років. Діагноз: Морбідне ожиріння 4ст. Вага тіла – 160кг, зріст 172 см, Індекс маси тіла (*Body Mass Index, BMS*) – 54. Площа тіла – 2,7м². Гемоглобін крові – 150 г/л. BMR_s – 616 кал×хв⁻¹×м⁻². Операція: лапароскопічна рукавна резекція шлунку (*sleeve gastrectomy*). Ступінь передопераційного ризику пацієнта за класифікацією фізичного стану американського товариства анестезіологів – ASA III. Тривалість загального знеболення – 4 години. Етапи дослідження: вихідні дані перед операцією (1-й етап), індукція в наркоз (2-й), положення зворотне Тренделенбургу (3-й), на момент накладання карбоксиперитонеуму (4-й), травматичний основний етап операції (5-й), кінець операції (6-й), пробудження та транспортування в палату (7-й етап). Показники енергомоніторингу пацієнта представлені в таблиці 3. Як видно з таблиці, вихідний метаболізм пацієнта складав 740 кал×хв⁻¹×м⁻², що на 20% перевищував його базальний рівень та давав відповідний запас «міцності» енергетичним процесам під час проведення анестезіологічного забезпечення оперативного втручання. Показники гемодинаміки були стабільні. Під час зміни положення тіла на зворотне Тренделенбурга та на момент накладання карбоксиперитонеуму, спостерігалось зниження метаболізму, відповідно, на 100 та 157 кал×хв⁻¹×м⁻², що на 13,5% та 21,2% було нижче вихідних значень. При цьому, метаболізм при зміні положення наблизився до базального рівня (640 кал×хв⁻¹×м⁻²), а під час накладання карбоксиперитонеуму став нижчим за нього на 5,4% та набув значення 583 кал×хв⁻¹×м⁻². Це було розцінено як результат гемодинамічних порушень та, відповідно, транспорту кисню, внаслідок зменшення венозного повернення крові за рахунок позиційних змін тіла пацієнта та карбоксиперитонеуму. Корекція проводилась посиленою в/в інфузією збалансованих

солевих розчинів (Хартмана, Рінгера_Лактата) та поступовою зміною положення тіла пацієнта і повільним досягненням необхідного внутрішньочеревного тиску. Надалі, для досягнення більш надійних показників гемодинаміки, враховуючи прогресуюче зниження метаболізму до базального рівня, додатково, протягом 40 хвилин вводився дозовано норадреналін в дозі 0,04 мкг×кг⁻¹×хв⁻¹. На травматичному етапі оперативного втручання намітилась деяка тенденція відновлення метаболізму, проте він ще лишився практично на рівні базального (619 кал×хв⁻¹×м⁻²). Доза норадреналіна була підвищена до рівня 0,06 мкг×кг⁻¹×хв⁻¹ та незабаром, після досягнення метаболізму 670 кал×хв⁻¹×м⁻², що майже на 10% перевищував базальний рівень, від був відмінений. З моменту травматичного етапу оперативного втручання та до його закінчення, спостерігалось досить повільне зростання рівня метаболізму, при достатньо низькому рівні дихального коефіцієнта (0,72-0,75). Це, ймовірно, могло бути проявами порушення метаболізму внаслідок можливого непродуктивного використання жирних кислот з утворенням кетонів тіл, при збереженні відповідного споживання кисню але зі зменшенням виділення вуглекислого газу, тому що цей процес проходить без утворення CO₂. Тому, по закінченню оперативного втручання та відновлення горизонтального положення пацієнта на операційному столі, протягом 40 хвилин продовжувалися підтримка медикаментозного сну, штучна вентиляція легень в режимі нормовентиляції з поступовим зменшенням FiO₂ до фізіологічного рівня складу повітря та досягнення метаболізму майже вихідних значень (721 кал×хв⁻¹×м⁻²). Після чого пацієнт швидко прокинувся, відновилися м'язовий тонус, адекватне спонтанне дихання, ясна свідомість. Температура тіла – 36,4 гр. С. Проведена екстубація трахеї та транспортування в звичайну палату. Надалі

пацієнт не потребував інтенсивної (респіраторної, гемодинамічної, іншої) терапії. Когнітивні порушення не відмічалися. З метою знеболювання отримував нестероїдні протизапальні засоби та парацетамол. Наркотичних засобів не потребував. Був достатньо активним. Через 12 годин міг вставати, рухатись по палаті.

Приклад 2. Пацієнтка А. 45 років. Діагноз: Дифузний зоб II ст., тиреотоксикоз тяжкої форми у стадії медсубкомпенсації. Вага тіла – 56 кг, зріст 169 см, Індекс маси тіла (*Body Mass Index, BMI*) – 20. Площа тіла – 1,6 м². Гемоглобін крові – 138 г/л. $BMR_s = 618 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$. Операція: Тиреоїдектомія. Ступінь передопераційного ризику пацієнта – ASA IV. Тривалість загального знеболення – 2 години. Етапи дослідження: вихідні дані перед операцією (1-й етап), індукція в наркоз (2-й), мобілізація щитовидної залози (3-й), видалення щитовидної залози (4-й), ушивання післяопераційної рани (5-й), кінець операції (6-й), пробудження та транспортування в палату (7-й етап). Показники енергомоніторингу пацієнта представлені в таблиці 4. Як видно з таблиці, вихідне значення метаболізму складало $820 \text{ кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$, що на 54% перевищувало його базальний рівень. А, отже, у хворої були прояви гіперметаболізму внаслідок не стійкої медикаментозної субкомпенсації тиреотоксикозу, не зважаючи на попередній прийом дексаметазону та тирозолу. Клінічними проявами гіперметаболізму був гіпердинамічний синдром з проявами синусової тахікардії (79 уд./хв.) артеріальною гіпертензією (МВР – 121 мм рт.ст.) підвищеними цифрами серцевого індексу ($4,1 \text{ л} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$). Хворій додатково перед оперативним втручання внутрішньовенно введено дексаметазон 8мг, гідрокортизон (солукортеф) 100мг. Далі, після введення навантажувальної дози есмолола гідрохлорида (500 мкг $\times$ кг $\times$ хв. протягом 1 хвилини), розпочали його введення зі швидкістю 25-50 мкг $\times$ кг $\times$ хв. під контролем ЕКГ, показників гемодинаміки та рівня метаболізму. На етапах мобілізації, видалення щитовидної залози та початку ушивання післяопераційної рани, температура хворої підвищувалася до 37,6 гр. С. При цьому, прояви гіперметаболізму були найбільш значні (відповідно 893, 954 та 845 $\text{кал} \times \text{хв}^{-1} \times \text{м}^{-2}$), що потребувало підвищення дози введення есмолола гідрохлорида до 100 мкг $\times$ кг $\times$ хв. та додаткового введення 100 мг гідрокортизону. На кінець оперативного втручання та пробудження, метаболізм нормалізувався, проявів гіпердинамії та гіпертермії не було. Хвора в стабільному стані переведена в палату. Післяопераційний перебіг без особливостей.

ВИСНОВКИ

1. Метод периопераційного енергомоніторингу істотно доповнює «Міжнародні стандарти безпечної анестезіологічної практики», WFSA (2010), підвищує периопераційну безпеку пацієнтів за рахунок виявлення порушень метаболізму та проведення відповідної патогенетичної корекції.

2. Розроблена універсальна формула визначення рівня метаболізму хворого у вигляді: $MR = [0,863 \times V_E \times (P_E CO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2) \times EEO_2]$. Для визначення енергетичного еквівалента кисню формули нашої моделі енергомоніторингу, за допомогою однофакторного лінійного регресійного аналізу, отримано рівняння регресії: $EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037$.

3. Метод реалізується за допомогою комп'ютерної програми, створеної на основі розробленої універсальної формули. Вхідні дані традиційні для практичної анестезіології: вага (кг) та зріст пацієнта (см); V_E – загальна хвилинна вентиляція (мл/хв); $P_E CO_2$ ($F_E CO_2$) – відповідно, парціальний тиск (мм рт. ст.) та фракція (в одиницях) CO_2 в газі, який видихається; FiO_2 та $F_E O_2$ – фракція O_2 в газовій суміші, яка вдихається та видихається в одиницях (%/100); при катетеризації артерії, додатково визначається $PaCO_2$.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне подальше проведення досліджень рівня метаболізму, методів його корекції у пацієнтів з різноманітною хірургічною патологією, при різних хірургічних технологіях, детальне вивчення предиктивного його значення у периопераційному перебігу, розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота виконана за рахунок державного фінансування в рамках НДР.

Дотримання етичних норм. Автори дотримуються принципів, що містяться у Гельсінкській декларації, а також в Міждисциплінарних принципах і керівних вказівках щодо використання тварин у дослідженнях, тестуванні та освіті, опублікованих Спеціальним комітетом з досліджень на тваринах при Нью-Йоркській академії наук. Робота з хворими людьми підготовлена та проведена відповідно з принципами етики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Thorell A., Mac Cormick A. D., Awad S., et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* 2016. Vol. 40 (9). P. 2065-2083. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3492-3>.

2. Стаховський О. Е. Мультиmodalна програма швидкого відновлення хворих на рак сечового міхура після радикальної цистектомії з ілеостомією. Урологія. 2019. Т 23. № 1. С. 53-59. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.23.1.2019.161664>.
3. Merry A., Cooper J., Soyannwo O., et al. International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010. Can. J. Anaesth. 2010. Vol. 57 (11). P. 1027-1034. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9381-6>.
4. Tusman G., Sipmann F. S., Bohm S. H. Rationale of Dead Space Measurement by Volumetric Capnography. Anesth. Analg. 2012. Vol. 114 (4). P. 866-874. PMID: 22383673. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318247f6cc>.
5. Lusk. G. Animal calorimetry. Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. A correction. J. Biol. Chem. 1924. Vol. 59. P. 41-42.
6. Peronnet F., Massicotte D. Table of Nonprotein Respiratory Quotient: An Update. Can. J. Spt. Sci. 1991. Vol.16 (1). P. 23-29.
7. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher. C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy, nonobese and obese adults: A systematic review. Journal of the American Dietetic Association. 2005. Vol. 105 (5). P. 775-789. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.02.005>. PMID15883556.

REFERENCES

1. Thorell A., Mac Cormick A. D., Awad S., et al. (2016). Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. World J. Surg., 40 (9), 2065-2083. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3492-3>.
2. Stakhovskyi O. E. (2019). Multymodalna prohrama shvydkoho vidnovlennia khvorykh na rak sechovoho mikhura pislia radykalnoi tsystektomii z ileotsystoneoplastykoiu. Urolohiia, 23 (1), 53-59. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.23.1.2019.161664>.
3. Merry A., Cooper J., Soyannwo O., et al. (2010). International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010. Can. J. Anaesth., 57 (11), 1027-1034. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9381-6>.
4. Tusman G., Sipmann F. S., Bohm S. H. (2012). Rationale of Dead Space Measurement by Volumetric Capnography. Anesth. Analg., 114, 866-874. PMID: 22383673. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318247f6cc>.
5. Lusk. G. (1924). Animal calorimetry. Analysis of the oxidation of mixtures of carbohydrate and fat. A correction. J. Biol. Chem., 59, 41-42.
6. Peronnet F., Massicotte D. (1991). Table of Nonprotein Respiratory Quotient: An Update. Can. J. Spt. Sci., 16(1), 23-29.
7. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher. C. (2005). Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy, nonobese and obese adults: A systematic review. Journal of the American Dietetic Association, 105 (5), 775-789. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.02.005>. PMID15883556.

*Резюме***СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕПРЯМОЙ КАЛОРИМЕТРИИ ПРИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ЭНЕРГОМОНИТОРИНГЕ****В. И. Черний, А. И. Денисенко**

Государственное научное учреждение « Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Цель исследования – разработать способ периоперационного энергомониторинга и внедрить его в клиническую практику.

Материал и методы. Для исследования были привлечены 125 пациентов, которым проводились различные оперативные вмешательства под общим обезболиванием с использованием ингаляционного анестетика севофлюрана и наркотического анальгетика фентанила в условиях низко-поточной искусственной вентиляции легких. Методы периоперационного мониторинга «Международные стандарты безопасной анестезиологической практике» WFSA (World Federation Of Societies of Anaesthesiologists, 2010) были дополнены использованием непрямой калориметрии.

Результаты. Проанализировав литературные данные, была выявлена тесная корреляционная связь между энергетическим эквивалентом кислорода (EEO_2) и респираторным коэффициентом (RQ). Авторы получили соответствующую формулу однофакторной линейной регрессии, которая имела вид: $EEO_2 = 1,157 \times RQ + 4,037$. Используя основные принципы газообмена в легких Бора-Энгоффа, был разработан метод периоперационного энергомониторинга, на основе непрямой калориметрии с учетом реальных значений энергетического эквивалента кислорода пациентов. Разработана универсальная формула определения уровня метаболизма больного (MR, кал / мин) в виде:

$$MR = [0,863 \times VE \times (PECO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FE_{O_2})] (1,157 \times RQ + 4,037)$$

где, VE – общая вентиляция легких в минуту (мл / мин), $PECO_2$, $PaCO_2$ – парциальное давление соответственно в смеси газов, которая выдыхается и в артериальной крови (мм рт.ст.). FiO_2 и FE_{O_2} – фракция кислорода в газовой смеси, которая вдыхается и выдыхается в единицах (%/100). Метод реализован в виде компьютерной программы, созданной на основе разработанной формулы. В работе представлены методы интенсивной периоперационной терапии с учетом уровня метаболизма.

Вывод. Метод периоперационного энергомониторинга существенно дополняет «Международные стандарты безопасной анестезиологической практике», WFSA (2010) повышает периоперационную безопасность пациентов за счет выявления нарушений метаболизма и проведения соответствующей патогенетической коррекции.

Ключевые слова: периоперационный энергомониторинг, потребление кислорода, энергетический (калорийный) эквивалент кислорода, уровень метаболизма.

Summary

CURRENT POSSIBILITIES OF USE OF INDIRECT CALORIMETRY IN PERIOPERATIVE ENERGY MONITORING

V. I. Cherniy, A. I. Denysenko

State Institution of Science "Research and Practical Centre of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

The purpose of the study is to develop a method of perioperative energy monitoring and to implement it in clinical practice.

Material and methods. The study involved 125 patients who underwent various surgical interventions under general anesthesia using sevoflurane (inhalation anesthetics) and fentanyl (narcotic analgesics) in low-flow artificial lung ventilation. Methods of perioperative monitoring (International Standards for a Safe Practice of Anesthesia 2010, WFSA) were supplemented using indirect calorimetry.

Results. Analyzing the literature data, a close correlation was found between the energy equivalent of oxygen (EEE2) and the respiratory factor (RQ). The authors obtained the corresponding one-factor linear regression formula, which had the form: $EEE2 = 1.157 \times RQ + 4.037$. Using the basic principles of gas exchange in the lungs of Bohr-Engoff, a method of perioperative energy monitoring was developed, based on indirect calorimetry, taking into account the real values of the energy equivalent of patients' oxygen. The universal formula for determining the level of metabolism of the patient (MR, cal / min) in the form of:

$$MR = [0.863 \times VE \times (PECO_2 / PaCO_2) \times (FiO_2 - FeO_2)] (1.157 \times RQ + 4.037)$$

where, VE – total ventilation of the lungs per minute (ml / min), PECO₂, PaCO₂ – partial pressure, respectively, in a mixture of gases, which is exhaled and in the arterial blood (mm Hg). FiO₂ and FeO₂ are the oxygen fraction in the gas mixture that is inhaled and exhaled in units (% / 100). The method is implemented as a computer program created on the basis of the developed formula. The methods of intensive perioperative therapy taking into account the level of metabolism are presented.

Conclusion. The method of perioperative energy monitoring substantially complements the "International Standards for Safe Anesthesiology Practice", WFSA (2010) enhances the perioperative safety of patients by detecting metabolic disorders and conducting appropriate pathogenetic correction.

Keywords: perioperative energy monitoring, oxygen consumption, energy (calorie) oxygen equivalent, metabolism level.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 12.12.2019

МІЖВІЗИТНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЩО ПРОЖИВАЮТЬ У СІЛЬСЬКІЙ МІСЦЕВОСТІ: ЗВ'ЯЗОК З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ҐЕНЕЗУ

Т. І. Німцович^{1, 2}, А. М. Кравченко¹, О. Ю. Міщенко¹, К. О. Міхалев¹, Т. Я. Чурсіна³

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

² КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради, м. Хмельницький, Україна

³ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме

Мета: вивчити взаємозв'язки міжвізитної варіабельності артеріального тиску (МВАТ) з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного ґенезу у чоловіків з артеріальною гіпертензією (АГ), що проживають у сільській місцевості.

Матеріал і методи. У зрізовому дослідженні ретроспективно проаналізували результати комплексного обстеження 160 чоловіків з есенційною АГ (середній вік 50 ± 6 років). Не включали пацієнтів з анамнестичними даними про основні ускладнення АГ. Аналізували рівні офісного систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), визначені під час чотирьох послідовних візитів до лікаря. Міжвізитну варіабельність САТ і ДАТ оцінювали за показником стандартного відхилення (SD) і коефіцієнтом варіації (КВ). Високу МВАТ констатували у випадку $SD (САТ) \geq 15$ мм рт. ст. і/або $SD (ДАТ) \geq 14$ мм рт. ст. У цілому, висока МВАТ була у 82 (51,3%) пацієнтів. Пароксизми ФП були зафіксовані у 29 (18,1%) пацієнтів.

Результати. У пацієнтів з АГ і ФП були вищими середні значення показників МВАТ, порівняно із групою осіб без ФП (медіана, квартилі): $SD (САТ)$ (16,7 (15,9-17,5) проти 8,7 (4,6-15,2) мм рт. ст., відповідно); $SD (ДАТ)$ (11,5 (8,9-14,6) проти 5,7 (3,9-8,9) мм рт. ст., відповідно); КВ (САТ) (10,1 (9,6-10,7) проти 5,6 (2,9-9,2)%, відповідно); і КВ (ДАТ) (12,9 (9,3-15,5) проти 6,3 (4,1-9,7)%, відповідно) (всі $p < 0,001$). Окрім того, ФП у пацієнтів з АГ асоціювалась з гіршою фільтраційною функцією нирок (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ): 57 (53-59) проти 67 (62-77) мл/хв./1,73 м², відповідно) і вираженішим ступенем альбумінурії (відношення «альбумін/креатинін» у сечі (А/К_с): 36,1 (32,3-40,6) проти 10,3 (6,5-26,9) мг/ммоль, відповідно) (всі $p < 0,001$). При інтегральному оцінюванні рШКФ та А/К_с визначено, що у групі АГ з ФП частіше виявляли пацієнтів з високим і дуже високим ризиком несприятливих серцево-судинних та ниркових подій (РНП). Водночас, при АГ у пацієнтів з ФП реєстрували більший передньо-задній розмір (ПЗР) лівого передсердя (ЛП) (4,3 (4,2-4,6) см проти 3,9 (3,6-4,1) см, відповідно; $p < 0,001$), а також суттєвіші зміни показників ремоделювання лівого шлуночка. За результатами мультиваріантного аналізу, $SD (САТ) \geq 15$ мм рт. ст. і $SD (ДАТ) \geq 14$ мм рт. ст., разом з РНП і ПЗР ЛП, – виявились найбільш значущими факторами, асоційованими з ФП.

Висновок. У чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості, висока МВАТ є одним із факторів, які асоціюються з підвищенням ризику ФП неклапанного ґенезу. Висока МВАТ може розглядатись як додатковий модифікований фактор ризику ФП у пацієнтів з АГ.

Ключові слова: артеріальний тиск, міжвізитна варіабельність, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь.

ВСТУП

Негативна динаміка основних показників здоров'я сільського населення, яке, за даними офіційної статистики, становить майже третину (30,59% [1]) населення України, свідчить про актуальність проблеми охорони і зміцнення здоров'я працівників сільськогосподарського виробництва [2]. Хвороби системи кровообігу (ХСК) залишаються провідною причиною смертності серед міських і сільських мешканців України. Водночас, смертність від ХСК у сільській субпопуляції на 38,4% перевищує таку у місті, і на 22,2% — середній показник в Україні (на 20,8% і 12,9%, відповідно, серед осіб працездатного віку) [3].

Як відомо, артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з провідних факторів ризику ХСК і найбільш значущих предикторів несприятливих серцево-судинних подій [4]. Слід відмітити, що результати практично всіх досліджень, проведених у східноєвропейському регіоні, вказують на значуще вищу поширеність АГ у сільській місцевості [5]. Так, третина (34%) дорослого населення України має АГ [6], при цьому стандартизований за віком показник поширеності АГ становить 29,3% і 36,3% у міській і сільській субпопуляціях, відповідно [7]. Окрім того, згідно з даними нещодавно опублікованого президентського консультативного документу «Заклик до дії» (American Heart Association/American Stroke Association) щодо здоров'я сільського населення, подібна картина спостерігається і в США [8].

АГ є найбільш поширеним і, певною мірою, недооціненим фоновим станом у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) [9]. ФП зустрічається в 1-2% популяції, і до 2060 року очікується збільшення її поширеності у 2-3 рази у зв'язку з подовженням середньої тривалості життя [10, 11]. Результати аналізу двох вітчизняних досліджень, проведених з інтервалом у 25 років, поширеність ФП/тріпотіння передсердь серед міського населення України збільшилась у 6 разів (з 0,2% до 1,2%), і в сільській популяції — у 3 рази (з 0,2% до 0,6%) [12].

АГ, з одного боку, асоціюється з підвищенням ризиком виникнення ФП, з іншого — зі зростанням ризику асоційованих з ФП серцево-судинних ускладнень, як-от інсульт та системні тромбоемболії [4, 9, 10]. Поряд з цим, відсутність контролю АТ у пацієнтів з АГ і ФП асоціюється з підвищенням ризику геморагічного інсульту, великих і внутрішньочерепних кровотеч [13].

Дані сучасних досліджень свідчать про те, у 20-30% пацієнтів з ішемічним інсультом ФП була діагностована в анамнезі, під час чи після індексної події [10]. Відповідно до даних американської статистики, рівень смертності від інсульту у сільській субпопуляції перевищує такий серед міських мешканців [8].

В Україні подібна ситуація спостерігається серед працездатного населення [3].

Упродовж тривалого часу відомо, що величина артеріального тиску (АТ) є фактором, який чинить незалежний вплив на ризик ускладнень АГ, а також позиціонується як основний критерій ефективності антигіпертензивної терапії [4]. Разом з тим, на сьогоднішній день встановлено, що, поряд з власне величиною АТ, одним із факторів, який додатково впливає на ризик несприятливих серцево-судинних подій, є варіабельність АТ (ВАТ), тобто коливання АТ відносно середнього рівня за певний проміжок часу [14, 15]. За останнє десятиліття відбулось нагромадження наукових даних щодо клінічної значущості саме довготривалої АТ, — так званої міжвізитної ВАТ (МВАТ), — яка визначається упродовж тривалих проміжків часу (тижні, місяці чи навіть роки) [15, 16]. Так, згідно з результатами дослідження ASCOT-BPLA, міжвізитна варіабельність систолічного АТ (САТ) виявилась потужним незалежним предиктором інсульту, інфаркту міокарда, стенокардії і серцевої недостатності, незалежно від середнього рівня САТ, віку і статі пацієнтів [16, 17]. Окрім того, була також продемонстрована прогностична значущість міжвізитної варіабельності діастолічного АТ (ДАТ) [18].

Незважаючи на те, що принципи лікування пацієнтів з ФП достатньо вивчені та обґрунтовані, відносно менше уваги приділяється профілактиці цієї аритмії [19]. Однак, саме профілактичні заходи мають першочергове значення у запобіганні смертності та ускладненням, що асоціюються з ФП [20].

Очевидно, що наявність АГ та адекватність контролю рівня АТ слід урахувати при реалізації комплексу заходів, спрямованих на профілактику інсульту та системних тромбоемболій у пацієнтів з ФП [4, 9, 10, 19]. Утім, результати дослідження реальної вітчизняної клінічної практики вказують на те, що рівні поінформованості щодо АГ, її лікування та досягнення контролю АТ є досить тривожними як у місті, так і сільській місцевості, причому в останній ситуація лишається вкрай незадовільною [7]. Більше того, серед сільських чоловіків «прогалини» у зазначеному каскаді є суттєвішими, ніж у жінок [2].

Однією з причин існування таких «прогалин» у каскаді ведення пацієнтів з АГ може бути недостатнє врахування клінічної і прогностичної значущості феномену ВАТ, зокрема МВАТ. Цілком імовірно, що модифікація високої МВАТ, на тлі комплексної корекції інших модифікованих факторів ризику, потенційно може поліпшити ефективність профілактичних заходів у пацієнтів з АГ і ФП. У той же час, слід урахувати досить обмежену доказову базу та невизначеність існуючих даних щодо прогностичної значущості МВАТ у контексті виникнення як самої ФП, так і її ускладнень, що диктує необхідність подальшого наукового пошуку [13, 21-24].

Таким чином, зважаючи на суттєвий тягар ХСК в Україні, особливо у сільській субпопуляції [2, 3, 7], доцільним є продовження досліджень, — як рандомізованих, так і в умовах реальної клінічної практики, — з метою поглиблення уявлень про різноманітні клінічні та прогностичні аспекти АГ у мешканців сільської місцевості, зокрема у контексті вивчення взаємозв'язків МВАТ з ФП, ураховуючи при цьому статеві особливості.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язки МВАТ з ФП неклапанного генезу у чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У зрізовому («крос-секційному») одноцентровому дослідженні ретроспективно проаналізували результати клінічного, лабораторного та інструментального обстеження 160 чоловіків з есенційною АГ (середній вік (середнє $\pm$ стандартне відхилення («standard deviation» [SD]) 50 ± 6 років (розмах 39-62 роки); 150 (93,8%) пацієнтів віком до 60 років), які проживають у сільській місцевості Хмельницької області (Україна), і були послідовно включені у період 2016-2019 рр. на базі КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради (м. Хмельницький, Україна). Середня тривалість анамнезу АГ становила (медіана (Me), міжквартильний інтервал [МКІ]) 7 (4-11) років.

Критеріями незалучення до дослідження були анамнестичні дані про наступні стани: ускладнена АГ; вторинна АГ; цукровий діабет; вроджені вади серця; набуті ураження клапанів серця помірного/тяжкого ступеня; тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз; захворювання органів сечовидільної системи.

Усім пацієнтам був проведений аналіз даних медичних карток амбулаторного хворого щодо наявності порушень серцевого ритму в анамнезі за даними стандартної електрокардіограми (ЕКГ) у 12-ти підведеннях та/або результатами моніторингу ЕКГ за Холтером. У цілому, порушення серцевого ритму були зафіксовані у 44,4% пацієнтів ($n=71$). Серед них епізоди суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії відмічені у 25 (15,6%) і 17 (10,6%) пацієнтів, відповідно. Окрім того, у 29 (18,1%) пацієнтів були зареєстровані пароксизми ФП.

Індекс маси тіла в обстежених (ІМТ) становив (Me [МКІ]) $27,2$ ($24,8-30,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$. Надлишкова маса тіла (НМТ) була у 73 (45,6%) пацієнтів (ІМТ $25,0-25,9$ $\text{кг}/\text{м}^2$), у той час як у 41 (25,6%) особи констатували опасистість (ІМТ $\geq 30,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$).

При опитуванні пацієнтів звертали увагу на такі фактори ризику ФП, як куріння та вживання алкоголю [10, 19]. Так, за статусом куріння вибірка включених пацієнтів розподілялась наступним чином: 1) не курять на сьогоднішній день і ніколи не курили — 28 (17,5%) осіб; 2) не курять на сьогоднішній день, однак раніше

курили — 47 (29,4%); 3) нинішні курці (до 10 цигарок на добу) — 51 (31,9%); 4) нинішні курці (≥ 10 цигарок на добу) — 34 (21,2%). Таким чином, на момент включення в дослідження, у цілому, курили 85 (53,1%) пацієнтів

За результатами опитування, досліджувані чоловіки вказували на наступну частоту вживання алкоголю: 1) ніколи чи рідше 1 разу на місяць — у 29 (18,1%) випадках; 2) 1 раз на місяць — 54 (33,8%); 3) 1 раз на тиждень — 49 (30,6%); 4) кілька разів на тиждень — 27 (16,9%); 5) щоденно — 1 (0,6%).

Лабораторні дослідження були виконані в усіх пацієнтів за стандартними методиками. Середній рівень глікемії натще (Me [МКІ]) був $4,7$ ($4,2-5,0$) $\text{ммоль}/\text{л}$. Середні рівні показників ліпідного спектру крові (Me [МКІ]) були наступні: загальний холестерол сироватки (ЗХС) — $6,6$ ($5,5-7,4$) $\text{ммоль}/\text{л}$ (156 (97,5%) пацієнтів з рівнем $>4,9$ $\text{ммоль}/\text{л}$); 21 (13,1%) пацієнт з рівнем $>8,0$ $\text{ммоль}/\text{л}$); тригліцериди (ТГ) — $2,6$ ($1,9-3,2$) $\text{ммоль}/\text{л}$ (149 (97,5%) пацієнтів з рівнем $>1,7$ $\text{ммоль}/\text{л}$); холестерол ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) — $4,7$ ($3,3-5,2$) $\text{ммоль}/\text{л}$ (153 (95,6%) пацієнтів з рівнем $>3,0$ $\text{ммоль}/\text{л}$); холестерол ліпопротеїнів дуже низької густини (ЛПДНГ) — $0,96$ ($0,81-1,23$) $\text{ммоль}/\text{л}$ (127 (79,4%) пацієнтів з рівнем $>0,78$ $\text{ммоль}/\text{л}$; порогове значення — за даними S. Grundy et al. [25]); і холестерол ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) — $1,2$ ($0,9-1,3$) $\text{ммоль}/\text{л}$ (70 (43,8%) пацієнтів з рівнем $<1,0$ $\text{ммоль}/\text{л}$).

Функціональний стан нирок оцінювали за наступними параметрами: рівень креатиніну сироватки крові, розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) і відношення «альбумін/креатинін» у ранковій порції сечі (A/K_c). Показник A/K_c у діапазоні значень $3,4-34$ $\text{мг}/\text{ммоль}$ інтерпретували як мікроальбумінурію (МАУ), при >34 $\text{мг}/\text{ммоль}$ — як протеїнурію.

Середній рівень креатиніну сироватки (Me [МКІ]) був 113 ($99-119$) $\text{мкмоль}/\text{л}$. Показник рШКФ визначали за формулою *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)* [26]. У загальній вибірці показник рШКФ становив (Me [МКІ]) 65 ($59-75$) $\text{мл}/\text{хв.}/1,73^2$ (min-max діапазон $48-116$ $\text{мл}/\text{хв.}/1,73^2$). Розподіл градацій показника рШКФ серед включених у дослідження пацієнтів був наступним: ≥ 90 $\text{мл}/\text{хв.}/1,73^2$ (градація G_1 за KDIGO [26]) — у 8 (5,0%) випадках; $89-60$ $\text{мл}/\text{хв.}/1,73^2$ (градація G_2 за KDIGO [26]) — 108 (67,5%); <60 $\text{мл}/\text{хв.}/1,73^2$ (градація G_{3a} за KDIGO [26]) — 44 (27,5%).

Показник A/K_c у загальній вибірці становив (Me [МКІ]) $19,3$ ($7,3-30,3$) $\text{мг}/\text{ммоль}$. МАУ була у переважної більшості пацієнтів (142 випадки [88,8%]). При цьому 18 (11,2%) пацієнтів мали протеїнурію (серед них показник A/K_c був у діапазоні від $36,1$ до $51,3$ $\text{мг}/\text{ммоль}$).

Відповідно до даних A. Levey et al. [27], а також рекомендацій KDIGO [26], показники рШКФ і A/K_c можуть застосовуватись для інтегрального оцінювання

ризик (відносного) несприятливих подій (смерть від усіх причин, серцево-судинні та ниркові події) (РНП). Досліджувані нами вибірка пацієнтів з АГ була представлена наступними комбінаціями градацій показників рШКФ і А/К_с: [G₁ + A₂] – 8 (5,0%) осіб («жовта зона» – помірний ризик); [G₂ + A₂] – 107 (67,0%) («жовта зона» – помірний ризик); [G₂ + A₃] – 1 (0,6%) («помаранчева зона» – високий ризик); [G_{3a} + A₂] – 27 (16,8%) («помаранчева зона» – високий ризик); [G_{3a} + A₃] – 17 (10,6%) («червона зона» – дуже високий ризик). Таким чином, стратифікація ризику за KDIGO [26, 27] серед включених нами чоловіків з АГ була наступною: помірний ризик – 115 (71,9%) пацієнтів; високий – 28 (17,5%), дуже високий – 17 (10,6%).

Трансторакальну ехокардіографію виконали всім пацієнтам за стандартною методикою, зокрема із застосуванням принципів, викладених у рекомендаціях Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography [ASE]) [28]. Оцінювали наступні показники структурно-функціонального стану міокарда: передньо-задній розмір (ПЗР) лівого передсердя (ЛП); кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ); товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП); товщина задньої стінки (ТЗС) ЛШ; відносна товщина стінки (ВТС) ЛШ; маса міокарда (ММ) ЛШ; фракція викиду (ФВ) ЛШ. ВТС ЛШ визначали за формулою: (ТЗС ЛШ × 2) / КДР ЛШ [28]. ММ ЛШ визначали за кубічною формулою Devereux у модифікації ASE [28]. Зважаючи на те, що переважна більшість включених нами пацієнтів мала НМТ чи опасистість, індексацию ММ ЛШ здійснювали за зростом^{2,7} (ММ ЛШ/зріст^{2,7}) [4]. У цілому, середня ФВ ЛШ (Ме [МКІ]) була 57% (55–60%) (розмах 45–68%). Розподіл градацій ФВ ЛШ, відповідно до рекомендацій ЄТК [29], у досліджуваній вибірці був наступним: збережена систолічна функція ЛШ (ФВ ЛШ ≥ 50%) – 155 (96,9%) пацієнтів; ФВ ЛШ у проміжному діапазоні («сіра зона» [40–49%]) – 5 (3,1%) пацієнтів.

Усім пацієнтам проводили дуплексне сканування екстракраніальних сонних артерій (загальної, зовнішньої та внутрішньої білатерально) за стандартною методикою. У цілому, стенотичні ураження сонних артерій реєстрували у 148 (92,5%) пацієнтів. Серед них у 84 (56,8%) осіб виявлено гемодинамічно значущі атеросклеротичні бляшки (стеноз просвіту ≥ 50%). В усіх чоловіків з АГ та ФП (n=29) зафіксували стенози екстракраніальних сонних артерій, які у 28 осіб були гемодинамічно значущими.

З урахуванням результатів дуплексного сканування сонних артерій, у 28 з 29 пацієнтів з ФП бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc був «2», і в одного пацієнта становив «1».

Нами проведений ретроспективний аналіз рівнів офісного систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ), визначених під час чотирьох послідовних візитів до лікаря (вимірювання відбувались упродовж періоду (Ме [МКІ]) 25 (19–34) місяці), з визначенням усередненого показника (САТ_{4в} і ДАТ_{4в}, відповідно); індексний

візит був умовно четвертим по відношенню до трьох візитів в анамнезі. Середні значення показників САТ_{4в} і ДАТ_{4в} були 161,3 (154,1–167,3) мм рт. ст. і 92,0 (86,4–98,0) мм рт. ст., відповідно. Визначали два показники МВАТ: стандартне відхилення (SD) і коефіцієнт варіації (КВ). Показник SD визначався на основі чотирьох значень САТ і ДАТ, отриманих під час відповідних візитів до лікаря (SD (САТ) і SD (ДАТ), відповідно). КВ (САТ) визначався за формулою: [SD (САТ) / САТ_{4в}] × 100%. Відповідно, формула для визначення КВ (ДАТ) була наступною: [SD (ДАТ) / ДАТ_{4в}] × 100%. Високу МВАТ констатували у випадку SD (САТ) ≥ 15 мм рт. ст. і/або SD (ДАТ) ≥ 14 mm Hg [30, 31]. У цілому, серед досліджуваних чоловіків з АГ висока МВАТ була у 82 (51,3%) пацієнтів: за САТ – у 63 (76,8%) осіб, ДАТ – 3 (3,7%), САТ і ДАТ одночасно – 16 (19,5%). У загальній групі пацієнтів з АГ без ФП (n=131) низька («невисока») і висока МВАТ були, відповідно, у 78 (59,5%) і 53 (40,5%) осіб. Таким чином, усі пацієнти з ФП (n=29) мали високу МВАТ.

Порівняння досліджуваних клінічних (включаючи МВАТ), лабораторних та інструментальних показників здійснювали у групах пацієнтів без (n=131) і з ФП (n=29). Зважаючи на те, що всі випадки ФП асоціювались з високою МВАТ, досліджувані показники додатково порівнювали серед пацієнтів з АГ і високою МВАТ – без ФП (n=53) і з ФП (n=29).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3, SPSS v. 26.0, MedCalc v. 19.2.0 та EZR v. 1.41. Центральна тенденція та варіація кількісних показників позначались як Ме (МКІ). Розподіл якісних показників був наведений у вигляді абсолютної та відносної частоти виявлення (%); для останньої в окремих випадках розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Порівняння кількісних показників у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кросстабуляції) з оцінюванням критерію χ² Пірсона. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ² порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак у стовпчиках таблиць здійснювали за допомогою z-тесту. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою непараметричного коефіцієнту кореляції Spearman (ρ), при цьому силу зв'язку інтерпретували за наступними градаціями: |ρ| < 0,3 – слабкий кореляційний зв'язок; 0,3 ≤ |ρ| < 0,7 – зв'язок середнього ступеня вираженості; |ρ| ≥ 0,7 – сильний зв'язок. Порівняння двох кореляційних зв'язків проводили у програмному пакеті MedCalc v. 19.2.0. Для визначення факторів, найбільш тісно асоційованих з ФП, здійснювали уніваріантний та покроковий мультиваріантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з ФП у моделях логістичної регресії оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ [«odds ratio»]), для якого визначали 95% ДІ. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні характеристики пацієнтів порівнюваних груп, зокрема показники МВАТ, наведені у табл. 1. Середній вік пацієнтів з АГ, за її асоціації з ФП, був дещо старшим за такий у загальній групі осіб без ФП (n=131). Група АГ з ФП, порівняно із загальною групою без ФП, характеризувалась тривалішим анамнезом АГ, вищим середнім значенням ІМТ, частішим виявленням осіб з опасистістю і нинішніх курців (за рахунок пацієнтів, що курять ≥ 10 цигарок на добу),

а також чоловіків, що вживали алкоголь, як мінімум, 1 раз на тиждень (табл. 1).

При порівнянні рівнів АТ (усереднених за даними 4 візитів до лікаря) та показників МВАТ встановлено, що групі пацієнтів з ФП, порівняно з альтернативною загальною групою (n=131), були притаманні вищі значення САТ_{4в}, а також обох показників варіабельності САТ і ДАТ (SD і KB). Пацієнти з SD (САТ) та SD (ДАТ) траплялись частіше у групі ФП, порівняно із загальною групою осіб з АГ без ФП (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів з АГ у групах без і з ФП

Показники		АГ без ФП N=131	АГ без ФП (висока МВАТ) N=53	АГ з ФП* N=29	P ₁	P ₂
Вік, років		50 (44-55)	50 (44-54)	53 (50-59)	0,008	0,011
Вік ≥ 60 років, n (%)		9 (6,9)	4 (7,5)	1 (3,4)	0,491	0,458
Тривалість анамнезу АГ, років		6 (3-9)	8 (7-11)	12 (11-15)	<0,001	<0,001
ІМТ, кг/м ²		26,8 (24,6-29,4)	29,0 (26,8-32,8)	28,7 (27,2-34,6)	<0,001	0,556
Ступінь збільшення ІМТ, кг/м ² , n (%)	Норма	43 (32,8) ^z	8 (15,1)	3 (10,3)	0,026**	0,858
	Надлишкова маса тіла	60 (45,8)	24 (45,3)	13 (44,8)		
	Опасистість І ступеня	18 (13,7)	13 (24,5)	6 (20,7)		
	Опасистість II ступеня	6 (4,6)	5 (9,4)	4 (13,8)		
	Опасистість III ступеня	4 (3,1)	3 (5,7)	3 (10,3)		
ІМТ $\geq 30,0$ кг/м ² , n (%)		28 (21,4)	21 (39,6)	13 (44,8)	0,017	0,825
Статус куріння, n (%)	Не курить і ніколи не курив	27 (20,6) ^z	1 (1,9)	1 (3,5)	<0,001	0,182
	Не курить, але курив раніше	42 (32,1)	6 (11,3)	5 (17,2)		
	Курить <10 цигарок на добу	43 (32,8)	28 (52,8)	8 (27,6)		
	Курить ≥ 10 цигарок на добу	19 (14,5) ^z	18 (34,0)	15 (51,7)		
Нинішнє куріння, n (%)		62 (47,3)	46 (86,8)	23 (79,3)	0,002	0,375
Уживання алкоголю, n (%)	Ніколи чи рідше 1 разу на місяць	29 (22,1 ^{***}) ^z	0 ^s	0 [#]	<0,001**	0,309
	1 раз на місяць	50 (38,2) ^z	15 (28,3)	4 (13,8)		
	1 раз на тиждень	35 (26,7) ^z	23 (43,4)	14 (48,3)		
	Кілька разів на тиждень	16 (12,2) ^z	15 (28,3)	11 (37,9)		
	Щоденно	1 ^{##} (0,8)	0 ^s	0 [#]		
Уживання алкоголю ^{###} , n (%)	Ніколи чи рідше 1 разу на місяць	29 (22,1 ^{***}) ^z	0 ^s	0 [#]	<0,001	0,137
	1 раз на місяць	50 (38,2) ^z	15 (28,3)	4 (13,8)		
	1 раз на тиждень і частіше	52 (39,7) ^z	38 (71,7)	25 (86,2)		
САТ _{4в} ^{ss} , мм рт. ст.		159,2 (152,2-166,0)	165,5 (161,0-171,0)	165,8 (163,0-169,2)	<0,001	0,862
SD (САТ), мм рт. ст.		8,7 (4,6-15,2)	15,4 (14,8-16,2)	16,7 (15,9-17,5)	<0,001	<0,001
SD (САТ) ≥ 15 мм рт. ст., n (%)		51 (38,9)	-	28 (96,6)	<0,001	-
KB (САТ), %		5,6 (2,9-9,2)	9,3 (8,8-10,0)	10,1 (9,6-10,7)	<0,001	0,002
ДАТ _{4в} ^{ss} , мм рт. ст.		92,0 (86,3-97,8)	94,2 (89,8-99,8)	93,2 (86,7-98,2)	0,715	0,284
SD (ДАТ), мм рт. ст.		5,7 (3,9-8,9)	9,8 (6,9-12,2)	11,5 (8,9-14,6)	<0,001	0,011
SD (ДАТ) ≥ 14 мм рт. ст., n (%)		9 (6,9)	-	10 (34,5)	<0,001**	-
KB (ДАТ), %		6,3 (4,1-9,7)	10,4 (7,3-13,0)	12,9 (9,3-15,5)	<0,001	0,004

Примітки: * – в усіх пацієнтів – висока МВАТ; ** – результат нестійкий; *** – 95% ДІ [15,4-29,7%]; # – 95% ДІ [0-6,4%]; ## – 95% ДІ [0-3,0%]; ### – градації «1 раз на тиждень», «кілька разів на тиждень», «щоденно» об'єднані у градацію «1 раз на тиждень і частіше»; p₁ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП (N=131) і ФП (N=29); p₂ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП з високою МВАТ (N=131) і ФП (N=29); ^z – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у групах без ФП (N=131) і ФП (N=29); ^s – 95% ДІ [0-3,6%]; ^{ss} – усереднений показник за даними 4 візитів до лікаря

Наведені вище відмінності частково нівелювались при проведенні порівняльного аналізу лише серед пацієнтів з високою МВАТ, а саме за такими показниками, як ІМТ, градації ступеня збільшення ІМТ, статусу куріння та вживання алкоголю. При цьому спостерігались менш виразні, проте статистично значущі відмінності щодо обох показників варіабельності САТ і ДАТ у групах пацієнтів з АГ і високою МВАТ залежно від наявності ФП (табл. 1).

Слід зазначити, що при аналізі показника віку ≥ 60 років як відомого фактора ризику ФП [10, 19] було виявлено, що в усіх трьох групах пацієнтів з АГ домінували особи віком молодше 60 років (табл. 1).

Результати порівняння показників лабораторних методів дослідження представлені у табл. 2. Так, ФП у пацієнтів з АГ, порівняно із загальною групою чоловіків без ФП ($n=131$), асоціювалась з вищими середніми

рівнями глікемії натще та показників ліпідного спектру крові, а також гіршою фільтраційною функцією нирок і вираженішим ступенем альбумінурії (табл. 2).

При інтегральному оцінюванні показників рШКФ та A/K_c визначено, що група АГ, за її асоціації з ФП, порівняно з альтернативною загальною групою осіб без ФП ($n=131$), характеризувалась частішим виявленням пацієнтів з високим і дуже високим РНП (табл. 2).

Установлені нами особливості групи ФП за показниками лабораторних методів дослідження спостерігались і при порівнянні її з альтернативною групою пацієнтів з АГ і високою МВАТ, хоча відмінності за рівнем глікемії натще були менш виразні. При цьому у групі АГ без ФП, на тлі високої МВАТ, рідше траплялись пацієнти з дуже високим РНП, на відміну від групи осіб з ФП (табл. 2).

Таблиця 2

Лабораторні показники у групах без і з ФП

Показники		АГ без ФП N=131	АГ без ФП (висока МВАТ) N=53	АГ з ФП* N=29	P ₁	P ₂
Глікемія натще, ммоль/л		4,5 (4,1-4,9)	4,8 (4,6-5,1)	5,1 (4,9-5,2)	<0,001	0,024
ЗХС, ммоль/л		5,9 (5,4-7,0)	7,1 (6,8-7,5)	8,1 (7,4-8,3)	<0,001	<0,001
ЛПНГ, ммоль/л		3,9 (3,3-4,9)	4,9 (4,8-5,3)	6,0 (5,3-6,3)	<0,001	<0,001
ЛПВГ, ммоль/л		1,2 (0,9-1,3)	0,86 (0,92-1,1)	0,79 (0,84-0,9)	<0,001	<0,001
ЛПДНГ, ммоль/л		0,9 (0,8-1,2)	1,2 (1,0-1,2)	1,3 (1,2-1,3)	<0,001	<0,001
ТГ, ммоль/л		2,3 (1,9-2,9)	3,0 (2,9-3,5)	3,9 (3,4-4,3)	<0,001	<0,001
Креатинін сироватки, мкмоль/л		111 (97-116)	117 (114-119)	124 (120-127)	<0,001	<0,001
A/K_c , мг/ммоль		10,3 (6,5-26,9)	29,3 (24,6-30,4)	36,1 (32,3-40,6)	<0,001	<0,001
Ступінь збільшення A/K_c , n (%)	МАУ	128 (97,7)	50 (94,3)	14 (48,3)	<0,001	<0,001
	Протеїнурія	3 (2,3)	3 (5,7)	15 (51,7)		
рШКФ, мл/хв./1,73 м ²		67 (62-77)	63 (58-66)	57 (53-59)	<0,001	<0,001
рШКФ, мл/хв./1,73 м ² , n (%)	$\geq 90^z$	7 (5,0)	1 (2,0)	1 (3,5)	<0,001	<0,001**
	89-60	103 (79,0) ^{z1}	34 (64,0) ^{z2}	5 (17,2)		
	<60 ^z	21 (16,0) ^{z1}	18 (34,0) ^{z2}	23 (79,3)		
Комбінації за градаціями показників рШКФ («G») та A/K_c («A»), n (%)	G ₁ + A ₂	7 (5,3)	1 (1,9)	1 (3,5)	<0,001**	<0,001**
	G ₂ + A ₂	103 (79,0) ^{z1}	34 (64,1) ^{z2}	4 (13,8)		
	G ₂ + A ₃	0*** ^{z1}	0	1 (3,4) [#]		
	G _{3a} + A ₂	18 (13,7) ^{z1}	15 (28,3)	9 (31,0)		
	G _{3a} + A ₃	3 (2,0) ^{z1}	3 (5,7) ^{z2}	14 (48,3)		
РНП ^{##} , n (%)	Помірний	110 (84,0) ^{z1}	35 (66,0) ^{z2}	5 (17,2)	<0,001	<0,001
	Високий	18 (13,7) ^{z1}	15 (28,3)	10 (34,5)		
	Дуже високий	3 (2,3) ^{z1}	3 (5,7) ^{z2}	14 (48,3)		

Примітки: * – в усіх пацієнтів – висока МВАТ; ** – результат нестійкий; *** – 95% ДІ [0-1,5%]; # – 95% ДІ [0-13,6%];

– на основі інтегрального оцінювання показників рШКФ та A/K_c ; p₁ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП (N=131) і ФП (N=29); p₂ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП з високою МВАТ (N=131) і ФП (N=29); ^{z1} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у групах без ФП (N=131) і ФП (N=29); ^{z2} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у групах без ФП (з високою МВАТ; N=53) і ФП (N=29)

Зіставлення показників структурно-функціонального стану міокарда (табл. 3) дозволило встановити, що групі пацієнтів з АГ і ФП, порівняно з такими без ФП (загальна група; $n=131$), були притаманні більше середнє значення ПЗР ЛП (за рахунок частішого виявлення осіб зі збільшенням I і II ступенів), а також вираженіші зміни показників ремоделювання ЛШ. Пацієнти з гіпертрофією ЛШ (усіх трьох ступенів) частіше траплялись за асоціації АГ з ФП (табл. 3).

Варто зауважити, що за високої МВАТ група пацієнтів з АГ без ФП характеризувалась менш вираженими змінами ПЗР ЛП і показників ремоделювання ЛШ, порівняно з такими в осіб з ФП (відмінності нівелювались за величиною ВТС ЛШ і частотою виявлення пацієнтів з гіпертрофією ЛШ I ступеня). Окрім того, в усіх трьох групах пацієнтів з АГ переважали особи з нормальним КДР ЛШ і збереженою ФВ ЛШ (табл. 3).

Визначенню показників, найбільш тісно асоційованих з ФП у чоловіків з АГ, передував аналіз кореляційних зв'язків МВАТ, а саме SD (CAT) і SD (ДАТ), – як критеріїв виділення категорії осіб з високою МВАТ, – з клінічними і лабораторними характеристиками включених пацієнтів, а також параметрами структурно-функціонального стану міокарда (табл. 4). Так, SD (CAT) найбільш тісно корелював з тривалістю анамнезу АГ, більшістю показників ліпідного спектру крові, а також ТЗС ЛШ, ТМШП і ММ ЛШ/зріст^{2,7}. Показник SD (ДАТ) характеризувався подібним профілем найбільш тісних кореляцій, окрім тривалості анамнезу АГ, з якою він корелював слабше, ніж SD (CAT) ($r=0,51$ ($p<0,001$)) проти $r=0,68$ ($p<0,001$), відповідно (в обох випадках $n=160$); $p=0,018$). Слід зазначити, що нами були виявлені кореляційні зв'язки середньої сили SD (CAT) і SD (ДАТ) з ПЗР ЛП (табл. 4).

Таблиця 3

Показники структурно-функціонального стану міокарда у групах без і з ФП

Показники		АГ без ФП N=131	АГ без ФП (висока МВАТ) N=53	АГ з ФП* N=29	P ₁	P ₂
ЛП (ПЗР), см		3,9 (3,6-4,1)	4,0 (3,9-4,2)	4,3 (4,2-4,6)	<0,001	<0,001
Ступінь збільшення ЛП (ПЗР), n (%)	Норма	94 (71,7) ^{z1}	34 (64,2) ^{z2}	4 (13,8)	<0,001**	<0,001**
	I	31 (23,7) ^{z1}	14 (26,4) ^{z2}	18 (62,1)		
	II	5 (3,8) ^{z1}	4 (7,5)	6 (20,7)		
	III	1 (0,8)	1 (1,9)	1 (3,4)		
КДР ЛШ, см		5,1 (4,9-5,4)	5,3 (5,1-5,6)	5,6 (5,4-5,7)	<0,001	0,005
Ступінь збільшення КДР ЛШ, n (%)	Норма	128 (97,7)	51 (96,2)	27 (93,1)	0,222	0,396
	I	0	0	0		
	II	2 (1,5)	1 (1,9)	2 (6,9)		
	III	1 (0,8)	1 (1,9)	0		
ТЗС ЛШ, см		1,25 (1,20-1,32)	1,34 (1,30-1,39)	1,42 (1,38-1,50)	<0,001	<0,001
ТМШП, см		1,28 (1,21-1,38)	1,38 (1,32-1,42)	1,48 (1,40-1,53)	<0,001	<0,001
ВТС ЛШ, у.о.		0,49 (0,47-0,52)	0,50 (0,47-0,53)	0,51 (0,49-0,54)	0,021	0,161
ВТС ЛШ $\geq 0,42$ у.о., n (%)		117 (89,3)	51 (96,2)	29 (100)	0,065	0,290
ММ ЛШ, г		264,7 (227,7-303,8)	309,6 (285,1-339,7)	361,0 (331,1-397,6)	<0,001	<0,001
ММ ЛШ, г/зріст ^{2,7}		56,1 (49,0-63,8)	64,7 (60,3-73,3)	75,8 (72,3-83,7)	<0,001	<0,001
Ступінь гіпертрофії ЛШ, n (%)	Немає	31 (23,6***) ^{z1}	0 [#]	0 ^{###}	<0,001	0,002**
	I	34 (26,0*) ^{z1}	3 (5,7)	0 ^{###}		
	II	33 (25,2) ^{z1}	21 (39,6) ^{z2}	2 (6,9)		
	III	33 (25,2) ^{z1}	29 (54,7) ^{z2}	27 (93,1)		
ФВ ЛШ, %		57 (55-60)	56 (55-60)	55 (54-58)	0,001	0,009
Градації ФВ ЛШ, n (%)	$\geq 50\%$	128 (97,7)	52 (98,1)	27 (93,1)	0,197	0,248
	40-49%	3 (2,3)	1 (1,9)	2 (6,9)		

Примітки: * – в усіх пацієнтів – висока МВАТ; ** – результат нестійкий; *** – 95% ДІ [16,7-31,4%]; # – 95% ДІ [18,8-33,9%]; ## – 95% ДІ [0-3,6%]; ### – 95% ДІ [0-6,4%]; p₁ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП (N=131) і ФП (N=29); p₂ – статистична значущість відмінностей між групами без ФП з високою МВАТ (N=131) і ФП (N=29); ^{z1} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у групах без ФП (N=131) і ФП (N=29); ^{z2} – статистично значуща відмінність у z-тесті (стовпчики) за частотою виявлення градації ознаки у групах без ФП (з високою МВАТ; N=53) і ФП (N=29)

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки показників МВАТ*

Показники	SD (CAT)		SD (DAT)	
	ρ	p	ρ	p
Вік	0,116	0,144	0,038	0,632
ІМТ	0,484	<0,001	0,437	<0,001
Тривалість анамнезу АГ	0,681	<0,001	0,513	<0,001
Глікемія натще	0,573	<0,001	0,543	<0,001
ЗХС	0,680	<0,001	0,619	<0,001
ТГ	0,691	<0,001	0,602	<0,001
ЛПВГ	-0,760	<0,001	0,607	<0,001
ЛПНГ	0,705	<0,001	0,628	<0,001
ЛПДНГ	0,633	<0,001	0,488	<0,001
КДР ЛШ	0,585	<0,001	0,408	<0,001
ТЗС ЛШ	0,667	<0,001	0,615	<0,001
ВТС ЛШ	0,115	0,148	0,240	0,002
ТМШП	0,675	<0,001	0,584	<0,001
ММ/зріст ^{2,7}	0,747	<0,001	0,632	<0,001
ЛП (ПЗР)	0,524	<0,001	0,452	<0,001
ФВ ЛШ	-0,120	0,131	-0,099	0,214
Статус куріння**	0,644	<0,001	0,526	<0,001
Уживання алкоголю**	0,592	<0,001	0,559	<0,001
РНП**	0,544	<0,001	0,452	<0,001

Примітки: * – в усіх випадках n=160; ** – рангові показники з упорядкованими градаціями

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих факторів, асоційованих з ФП у чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості, зокрема потенційної значущості МВАТ. Ураховуючи результати аналізу кореляційних зв'язків показників МВАТ (табл. 4), з метою послаблення ефекту мультиколінеарності, до подальшого уні- та мультиваріантного регресійного аналізу не були включені наступні показники: тривалість анамнезу АГ; більшість показників ліпідного спектру крові (окрім ЛПДНГ); ТМШП; ММ ЛШ/зріст^{2,7} (зважаючи на сильні чи наблизені до сильних кореляційні зв'язки з SD [CAT]); а також КДР ЛШ і ТЗС ЛШ (ураховуючи те, що до регресійного аналізу включений показник ВТС ЛШ, який є похідним від цих двох показників). Поряд з цим, показник ФВ ЛШ також не включали до подальшого регресійного аналізу у зв'язку з домінуванням (як у цілому, так і в групах порівняння) пацієнтів зі збереженою систолічною функцією ЛШ.

Результати уні- та мультиваріантного логістичного регресійного аналізу наведені у табл. 5. За даними уніваріантного регресійного аналізу, β-коефіцієнти усіх включених показників були статистично значущими (при цьому у ВТС ЛШ – на межі обраного рівня статистичної значущості), тому вони були включені до мультиваріантного аналізу.

Згідно з результатами мультиваріантного аналізу (табл. 5), висока МВАТ (SD (CAT) ≥15 мм рт. ст. і SD (DAT) ≥14 мм рт. ст.), разом з показником РНП (що базується на інтегральній оцінці фільтраційної функції нирок і ступеня альбумінурії) та ПЗР ЛП, –

виявились найбільш значущими факторами, асоційованими з ФП, кожен з яких може незалежно вплинути на ймовірність виникнення цієї аритмії у чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості.

Відтак, за наявності високої міжвізитної варіабельності САТ ймовірність виникнення пароксизмальної ФП неклапанного генезу у пацієнта з АГ збільшується (ВШ 4,005 (95% ДІ 1,218-13,176); p=0,022) у порівнянні з пацієнтом з SD (CAT) <15 мм рт. ст. Водночас, у випадку високої міжвізитної варіабельності ДАТ шанси щодо виникнення ФП у пацієнта з АГ також збільшуються (ВШ 2,277 (95% ДІ 1,123-4,616); p=0,023), порівняно з пацієнтом з SD (DAT) <14 мм рт. ст. Окрім того, встановлено, що у пацієнта з АГ, який має, наприклад, високий РНП (визначений на основі інтегрального оцінювання фільтраційної функції нирок і ступеня альбумінурії), ймовірність виникнення ФП збільшується (ВШ 4,705 (95% ДІ 2,053-10,783); p<0,001) у порівнянні з пацієнтом, що може бути віднесений до категорії помірного РНП. Врешті-решт, ймовірність виникнення ФП зростає у випадку збільшення ПЗР ЛП і ступеня (ВШ 3,158 (95% ДІ 1,330-7,498); p=0,009), у порівнянні з пацієнтом з нормальним значенням цього показника. Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що, наприклад, у пацієнта з АГ, з високою варіабельністю САТ і ДАТ, збільшенням ПЗР ЛП, а також високим РНП, шанси щодо виникнення ФП є в 135,499 (4,005 x 2,277 x 4,705 x 3,158) рази вищими за такі в пацієнта з SD (CAT) <15 мм рт. ст., SD (DAT) <14 мм рт. ст., нормальним ПЗР ЛП, а також комбінацією [G₁ (чи G₂) + A₂], що при інтегральному оцінюванні відповідає категорії помірного РНП.

Уні- та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих з ФП

Примітки: β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; * – ФП/немає ФП: 29/131. «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2 = 79,133$; df=4; p<0,001 («omnibus»-тест); $\chi^2 = 0,499$; df = 5; p=0,992 (тест Hosmer-Lemeshow). Прогнозна ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,946 (95% ДІ 0,899-0,976); чутливість 86,2% (95% ДІ 68,3-96,1%), специфічність 91,6% (95% ДІ 85,5-95,7%), правильна класифікація – 89,4% (при пороговому рівні >0,3051 [асоційованому з J-індексом Youden]); ** – на кожен додатковий 1 рік; *** – градації: $\geq 30,0$ г/м² (ожиріння $\geq$ I ступеня) проти 25,0-29,9 г/м² (надлишкова маса тіла); 25,0-29,9 г/м² (надлишкова маса тіла) проти $\leq 24,9$ г/м²; # – градації: «курить ≥ 10 цигарок на добу» проти «курить <10 цигарок на добу»; «курить <10 цигарок на добу» проти «не курить, але кунив раніше», «не курить, але кунив раніше» проти «не курить і ніколи не кунив»; ## – градації: «кілька разів на тиждень» (включаючи «щоденно») проти «1 раз на тиждень»; «1 раз на тиждень» проти «1 раз на місяць»; «1 раз на місяць» проти «ніколи чи рідше 1 разу на місяць»; ### – проти SD (CAT) <15 мм рт. ст.; \$ – проти SD (DAT) <14 мм рт. ст.; \$\$ – на кожне додаткове збільшення на 0,1 ммоль/л; \$\$\$ – проти ЛПДНГ $\leq 0,78$ ммоль/л; \$ – градації ризику: «дуже високий» проти «високого»; «високий» проти «помірного»;^{\$\$} – градації збільшення: $\geq$ II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти норми; ^{\$\$\$} – градації збільшення: III ступінь проти II ступеня; II ступінь проти I ступеня; I ступінь проти норми

Дотепер у світі проведено ряд досліджень щодо окремих аспектів асоціації ФП з різними типами БАТ [22, 34-36], зокрема МВАТ [13, 21-24]. Так, А. Webb і Р. Rothwell [21], вивчаючи зв'язок між БАТ і ризи-

У процесі подальшого наукового пошуку, важливі з клінічної точки зору висновки були отримані у РКД AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), де порівнювали стратегії контролю ритму і частоти шлуночкових скорочень при веденні пацієнтів з ФП [13]. Згідно з результатами *post hoc* аналізу даних цього дослідження, вища МВАТ

(CAT) асоціювалась з підвищенням ризику виникнення великих несприятливих подій (інсульт, велика кровотеча, смерть внаслідок серцево-судинних причин, смерть від усіх причин), а також гіршим контролем антикоагуляції на тлі прийому варфарину. Варто відмітити, що зв'язок MBAT (CAT) з несприятливими подіями спостерігався також і в специфічних підгрупах пацієнтів, включаючи осіб старшого віку, без АГ, з контрольованим САТ на етапі включення, а також з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень. Водночас, автори не мали можливості встановити відмінності досліджуваних взаємозв'язків залежно від клінічної форми ФП (пароксизмальна і постійна) у зв'язку з відсутністю відповідних даних у цьому субаналізі [13].

У субаналізі РКД VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) вивчали зв'язок BAT (внутрішньовізитної та MBAT) з ФП — як в анамнезі, так і з уперше діагностованою ФП у динаміці спостереження (тривалість — 72 місяці [17 візитів]) [22]. ФП у динаміці спостереження виникла у 4,1% пацієнтів (по відношенню до осіб без ФП в анамнезі). ФП позначали як «неперсистентну», якщо вона була зафіксована хоча би однократно, і «персистентну» — якщо її реєстрували на всіх візитах. Автори не виявили статистично значущих відмінностей щодо показників BAT (обох типів) у групах пацієнтів з і без ФП на момент включення в дослідження. Водночас, групи «неперсистентної» і «персистентної» ФП, що була діагностована у динаміці спостереження, характеризувались дещо вищою міжвізитною варіабельністю САТ (за показником SD [CAT]), порівняно з групою без ФП. Як зауважують дослідники, одним із пояснень цього результату може бути підвищення варіабельності серцевого ритму при ФП, що, в свою чергу, призводить до лабільності АТ. З іншого боку, пацієнти з ФП, яка виникає у динаміці спостереження, можуть мати більш обтяжений профіль факторів серцево-судинного ризику, який, як відомо, асоціюється з вищою BAT [22].

На відміну від субаналізу дослідження VALUE [22], нами продемонстровані статистично значущі взаємозв'язки MBAT з ФП, яка була зафіксована в анамнезі. Відсутність статистично значущих асоціацій BAT з ФП в анамнезі у субаналізі дослідження VALUE [22], на думку окремих дослідників [23], може бути пов'язана з відносно невеликим обсягом вибірки пацієнтів з ФП. У той же час, ми усвідомлюємо необхідність вивчення впливу MBAT і на ризик інцидентної ФП, що потребує подальших масштабніших досліджень.

Нещодавно S.-R. Lee et al. опублікували результати загальнонаціонального популяційного корейського дослідження [23], в якому повернулись до питання взаємозв'язків високої BAT та інсульту через

призму інцидентної ФП. У дослідження включили 8063922 пацієнти без ФП в анамнезі (серед критеріїв включення були АГ, цукровий діабет, дисліпідемія). Окрім того, включали також випадки рШКФ <60 мл/хв./ $1,73$ м². Упродовж періоду спостереження ($6,8 \pm 0,9$ року) ФП виникла у 140086 (1,7%) пацієнтів. Згідно з отриманими результатами, найвища MBAT (четвертий квантиль [Q_4]) асоціювалась з помірним збільшенням ризику інцидентної ФП (за САТ: відношення ризиків (BP) 1,06 (95% ДІ 1,05-1,08); за ДАТ: BP 1,07 [95% ДІ 1,05-1,08]), порівняно з найнижчою MBAT (перший квантиль). У пацієнтів з поєднанням найвищої варіабельності (Q_4) за САТ і ДАТ ризик ФП був на 8% вищим за такий в осіб з найнижчою MBAT (за САТ і ДАТ — в обох випадках у першому квантилі; BP 1,08 [95% ДІ 1,06-1,09]). Більше того, отримані результати були стійкими незалежно від наявності чи відсутності АГ. Важливо відмітити, що вплив високої MBAT на ризик ФП був більш відчутним серед пацієнтів високого ризику, які були старшого віку (≥ 65 років), мали цукровий діабет чи хронічну хворобу нирок (ХХН) [23].

Обговорюючи отримані результати, S.-R. Lee et al. [23] зазначають, що ФП може бути одним із потенційних механізмів розвитку інсульту у пацієнтів з високою BAT. Водночас, автори зауважують, що встановлені взаємозв'язки слід інтерпретувати з обережністю, зважаючи на кілька важливих аспектів: 1) відсутність чітких даних про те, що антигіпертензивні препарати можуть знижувати ризик ФП шляхом корекції підвищеної BAT [21, 37]; 2) потенційний вплив прихильності до антигіпертензивної терапії на BAT [23]; 3) клінічні дослідження, залучені до мета-аналізів [21, 37], обмежувались пацієнтами, що отримували антигіпертензивні препарати, при цьому частота уперше діагностованої ФП повідомлялась на рівні $<1\%$ [21, 23, 37]. Таким чином, встановлені S.-R. Lee et al. [23] закономірності потребують проведення подальших досліджень.

У нашому дослідженні був виділений набір найбільш значущих факторів, кожен з яких може незалежно вплинути на ймовірність виникнення ФП у сільських чоловіків з АГ, серед яких наступні: висока MBAT (за показниками SD (CAT) та SD (ДАТ)), гірша фільтраційна функція нирок і вираженіший ступінь альбумінурії (відповідно, вищий РНП, що базується на інтегральній оцінці показників рШКФ і А/К_с), а також більший ПЗР ЛП. Ці фактори виявились ключовими характеристиками «портрету» пацієнта з АГ і підвищеним ризиком виникнення ФП. Важливо відмітити, що комбінування зазначених факторів в адитивний спосіб впливає на ризик ФП.

У контексті взаємодії факторів серцево-судинного ризику і BAT щодо впливу на ймовірність виникнення ФП, заслуговують на увагу результати

ще одного масштабного корейського дослідження S.-R. Lee et al. [24], де включили 6819829 дорослих осіб без клінічно маніфестованої серцево-судинної патології (на відміну від [23], виключали такі стани, як АГ, цукровий діабет і дисліпідемії). Тривалість спостереження становила, в середньому, $5,3 \pm 1,1$ року. Група осіб, в яких у динаміці спостереження виникла ФП ($n=31302$), порівняно з групою без ФП ($n=6788527$), характеризувалась старшим віком ($55,9 \pm 13,8$ проти $42,8 \pm 12,2$ року, відповідно; $p < 0,0001$), частішим виявленням чоловіків, випадків опасистості, надмірного вживання алкоголю, вищими середніми початковими значеннями ІМТ, САТ, ДАТ, ЗХС і глікемії натще, а також більшою обтяженістю за такими коморбідними станами, як синдром обструктивного апное-гіпнопеї, сну, хвороби щитоподібної залози, ХХН і ревматоїдний артрит [24].

Один із фрагментів дослідження [24] передбачав аналіз варіабельності таких показників, як САТ, ІМТ, ЗХС і рівень глікемії натще («варіабельність, незалежна від середнього значення» [VIM]). Показник VIM кожного з цих чотирьох параметрів був поділений на чотири квартилі (включаючи найвищий квартиль – Q_4). Виходячи з цього, досліджувану вибірку осіб за всіма чотирьома показниками VIM було поділено на наступні групи: «0» (жодного з чотирьох VIM у Q_4), «1» (один з чотирьох VIM у Q_4), «2» (два з чотирьох VIM у Q_4), «3» (три з чотирьох VIM у Q_4) і «4» (жодного з чотирьох VIM у Q_4). За результатами багатофакторного аналізу встановлено, що ризик ФП в осіб у групах «1», «2», «3» і «4» є на 6,9%, 11,8%, 19,6% і 34,8% вищим за такий в осіб групи «0». Отримані результати свідчать про адитивний вплив комбінування високої варіабельності САТ (міжвізитної) та окремих факторів серцево-судинного ризику на ймовірність виникнення ФП в осіб без клінічно маніфестованої серцево-судинної патології [24].

У нашому дослідженні, на відміну від S.-R. Lee et al. [24], включали пацієнтів з АГ, при цьому переважна більшість осіб мали порушення ліпідного спектру крові. Разом з тим, виділена нами група ФП, подібно до результатів [24], відрізнялась від групи пацієнтів без ФП за рядом клінічних і лабораторних характеристик. Варто зауважити, що у дослідженні [24] вказано лише на відмінність щодо частоти ХХН (6,3% проти 3,9% у групах з і без ФП, відповідно; $p < 0,0001$), однак не було даних про показники функціонального стану нирок.

На теперішній час нагромаджений досить значний фактичний матеріал щодо асоціативних зв'язків функціонального стану нирок і структурно-функціонального ремоделювання ЛП з ризиком виникнення ФП [10, 19, 38, 39]. Водночас, дотепер недостатньо вивченим лишається питання причинно-наслідкових взаємозв'язків ВАТ (включаючи МВАТ) і ФП, у т.ч. при АГ [23, 24].

При обговоренні асоціацій ВАТ і геометрії ЛП варто згадати дослідження F. Cipollini et al. [40] за участю пацієнтів з уперше діагностованою АГ, тобто таких, що не отримували в анамнезі антигіпертензивну терапію. У рамках багатофакторного аналізу, при проведенні стандартизації за такими параметрами, як стать, вік, ІМТ, частота серцевих скорочень, діастолічна функція та рШКФ, – автори встановили, що добова ВАТ (за САТ і ДАТ) статистично значуще асоціювалась з ПЗР ЛП (індексация за зростом), проте не ММ ЛШ (індексация за площею поверхні тіла) [40]. На думку F. Cipollini et al. [40], отримані результати дозволять поглибити уявлення про патофізіологію початкових етапів ураження серця у пацієнтів з АГ, зокрема щодо їхньої ролі у формуванні субстрату ФП, а також окреслюють можливі шляхи профілактики і лікування. У той же час, отримані F. Cipollini et al. [40] результати піддаються критиці у контексті доцільності диференційованої інтерпретації статистичної і клінічної значущості, а також необхідності ретельніше підходити до проблеми конфаундингу при вивченні досліджуваних взаємозв'язків [41].

Як зазначено вище, у багатофакторний аналіз показників, асоційованих з ФП, ми не включили ряд інших клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів. Однак, зважаючи на відомі літературні дані [4, 10, 14, 19, 23, 24, 40], а також встановлені нами кореляційні зв'язки SD (САТ) та SD (ДАТ) з іншими досліджуваними показниками (включаючи сильні чи наближені до сильних), взаємодії ВАТ з ФП, імовірно, є більш складними, аніж у рамках запропонованої чотирифакторної моделі. Так, з приводу встановлених у [24] закономірностей автори дискутують, що висока МВАТ (САТ) може бути клінічним маркером пошкодження судинної стінки та ендотеліальної дисфункції. У свою чергу, на тлі суттєвої варіабельності показників ліпідного спектру крові, ендотеліальна дисфункція може опосередковувати виникнення ФП [24].

Установлені нами результати базуються на даних вітчизняної реальної клінічної практики, що можуть бути корисними у рамках глобального моніторингу ситуації з АГ, зокрема у сільській місцевості [32]. З огляду на встановлені взаємозв'язки МВАТ з факторами серцево-судинного ризику та ураженням органів-мішеней при АГ [14, 23, 40], наявність високої МВАТ може позиціонуватись як додатковий критерій високого і дуже високого серцево-судинного ризику. Беручи до уваги вітчизняні і світові дані [2, 6, 32, 33], досить значний відсоток (51,3%) випадків високої МВАТ серед обстежених нами пацієнтів (включаючи всі випадки ФП), а також більшу обтяженість факторами серцево-судинного ризику в осіб з високою МВАТ [42, 43], – слід наголосити на тому, що сільські чоловіки з АГ є вразливою популяцією щодо виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема асоційованих з ФП, – і, водночас, одні-

єю з цільових категорій осіб, де може бути доцільним визначення МВАТ.

Виходячи з результатів мультиваріантного аналізу, наявність високої МВАТ, за інших подібних умов, асоціюється з додатковим підвищенням ризику ФП. Водночас, аналіз ключових аспектів дискусії, ініційованої S.-R. Lee et al. [24], дозволяє позиціонувати високу МВАТ як потенційний клінічний маркер більш виражених проявів основних факторів серцево-судинного ризику [14, 42, 43] та тяжчого ураження органів-мішеней [14, 23, 40, 43]. Ці характеристики можуть доповнювати наведений вище «портрет» пацієнта з АГ і підвищеним ризиком виникнення ФП, що доцільно враховувати при розробці комплексних профілактичних програм.

Варто підкреслити, що група пацієнтів з ФП характеризувалась тривалішим анамнезом АГ, суттєвішими змінами метаболічних факторів ризику, гіршим функціональним станом нирок та виразнішими змінами показників ремоделювання міокарда, — навіть при її зіставленні з групою осіб з АГ без ФП і високою МВАТ. Ці результати зайвий раз акцентують увагу на тому, що профілактичні заходи повинні реалізовуватись якомога раніше, з метою уповільнення просування пацієнтів з АГ етапами серцево-судинного континууму.

Відповідно до результатів вітчизняних досліджень у сфері АГ, серед обстежених представників міської і сільської субпопуляцій поінформованими щодо наявності АГ були 80,8% і 67,8%, відповідно; 48,4% і 38,3% осіб, відповідно, отримували антигіпертензивну терапію; і лише у 18,7% та 8,1%, відповідно, був досягнутий контроль АТ [7]. Ці дані підкріплюються і нещодавно опублікованими результатами каскадного аналізу, проведеного у двох регіонах України [6]. Варто додати, що у сільських чоловіків встановлено значно нижчу поінформованість щодо АГ, наполовину меншу частоту прийому антигіпертензивної терапії, а також практично вп'ятеро гіршу її ефективність порівняно з жінками [2]. Врешті-решт, закономірності, встановлені в Україні, узгоджуються зі світовими трендами щодо країн з доходом нижче середнього на душу населення [32], і диктують необхідність ретельніше підходити до проблеми контролю АТ при АГ, зокрема серед мешканців сільської місцевості.

У чинних настановах ЄТК з АГ [4] немає чітких рекомендацій щодо фармакологічного контролю АТ у пацієнтів з АГ і високою МВАТ. Водночас, у тому же документі зауважується, що у практиці ведення пацієнтів з АГ слід приділяти увагу не лише досягненню цільових значень АТ, а й стійкості («злагодженості») контролю АТ, зважаючи на асоціацію МВАТ з підвищенням ризику несприятливих серцево-судинних і ниркових подій. Більше того, кардіоваскулярна профілактика може бути ефективнішою, коли антигіпертензивна терапія забезпечує не лише контроль АТ, а й

згладжує міжвізитні коливання АТ [4]. Усі ці положення є предметом подальшого наукового пошуку з метою розробки чітких рекомендації щодо диференційованої антигіпертензивної терапії з урахуванням ВАТ.

З одного боку, вплив антигіпертензивних препаратів на ВАТ корелює з ризиком інсульту, і цей ефект не залежить від впливу середнього рівня АТ, що зайвий раз підкреслює прогностичну значущість ВАТ [16, 17, 37]. З іншого боку, доведено, що ФП уп'ятеро збільшує ризик інсульту, який часто характеризується тяжчим перебігом і призводить до вираженої інвалідизації або смерті. Причому пароксизмальна ФП асоціюється з таким самим ризиком інсульту, як й інші клінічні форми [10, 12]. Як вже згадувалось вище, на сьогоднішній день немає переконливих доказів того, що ФП є однією зі зв'язувальних патогенетичних ланок між антигіпертензивною терапією і ВАТ щодо впливу на ризик інсульту [17, 23, 37]. Незважаючи на відсутність чіткого розуміння патогенезу взаємодій ФП і високої ВАТ, цей «тандем», імовірно, є клінічно значущим за тих ситуацій, коли виникає потреба у проведенні антикоагулянтної терапії з метою первинної чи вторинної профілактики інсульту.

Розглядаючи проблему ФП і ВАТ при АГ у ракурсі антикоагулянтної терапії, чітко окреслюється практичне значення результатів згаданого вище субаналізу у дослідженні AFFIRM [13], де виявили зворотний зв'язок між високою МВАТ і якістю контролю антикоагулянтної терапії варфарином. Ці дані концептуально дуже важливі для клінічної практики, оскільки не виключено, що висока МВАТ може погіршувати ефективність і вітамін К-незалежних (прямих пероральних) антикоагулянтів, які сьогодні широко застосовуються при веденні пацієнтів з ФП. Хоча таке припущення має підтверджуватись, чи спростовуватись у спеціально спланованих дослідженнях, воно жодним чином не применшує значущості корекції високої ВАТ у пацієнтів з АГ, у т.ч. за її асоціації з ФП.

Певними обмеженнями нашого дослідження є його ретроспективний характер і залучення представників виключно одного регіону України. Труднощі в інтерпретації отриманих даних можуть також виникати при їхньому зіставленні з результатами тих досліджень, де для віднесення до категорії високої МВАТ застосовували інші порогові значення SD (CAT) і SD (DAT). Окрім того, потенційний вплив високої МВАТ на ризик ФП при АГ слід розглядати через призму взаємодії з низкою інших факторів, зокрема таких, як: старший вік, жіноча стать, емоційгенна та ситуаційна ВАТ (наприклад, ефект «білого халата», тривожність, депресія та ін.), фармакотерапія в анамнезі і прихильність до неї, соціально-економічні аспекти тощо. При цьому доцільними є застосування ширшого спектру показників ВАТ, а також повніше охоплення сільської субпопуляції України.

Таким чином, застосування показників ВАТ (включаючи МВАТ) у рутинній клінічній практиці, разом з корекцією підвищеної ВАТ як додаткової мішені антигіпертензивної терапії, потенційно може сприяти поліпшенню контролю АТ, — з відповідним уповільненням прогресування ураження органів-мішеней, зокрема процесу формування аритмогенного субстрату в міокарді [39, 40]. Разом з тим, слід наголосити на тому, що заходи, спрямовані на зниження ризику виникнення як ФП, так і несприятливих серцево-судинних подій, передбачають не лише вплив на МВАТ, а й комплексну корекцію усіх можливих модифікованих факторів ризику [4, 10, 19]. Впровадження профілактичних заходів серед пацієнтів з АГ, які проживають у сільській місцевості, повинно враховувати специфічні особливості регіону, способу життя, видів та умов праці. Окрім того, слід брати до уваги гетерогенність доступу до медичних ресурсів, віддаленість від крупніших населених пунктів та цілу низку соціально-економічних факторів. Важливими елементами реалізації комплексної профілактики є широке впровадження програм скринінгу і навчання, разом з активним залученням телемедичних технологій, особливо у віддалених місцевостях [2, 7, 33].

ВИСНОВКИ

1. Серед включених у дослідження сільських чоловіків з АГ пароксизмальна форма ФП неклапанного генезу зустрічалась у 18,1% випадків.

2. У пацієнтів з АГ, за її асоціації з ФП, були вищими середні значення SAT_{4b} , а також обох показників варіабельності SAT і $ДАТ$ (SD і KB), порівняно із загальною групою осіб з АГ без ФП.

3. Група пацієнтів з АГ і ФП, порівняно із загальною групою осіб з АГ без ФП, окрім вищої МВАТ, характеризувалась тривалішим анамнезом АГ, вищим середнім значенням ІМТ, частішим виявленням осіб з опасистістю і нинішніх курців (за рахунок пацієнтів, що курять ≥ 10 цигарок на добу), а також чоловіків, що вживали алкоголь, як мінімум, 1 раз на тиждень. Окрім того, ФП у пацієнтів з АГ асоціювалась з вищими середніми рівнями глікемії натще та показників ліпідного спектру крові, а також гіршою фільтраційною функцією нирок і вираженішим ступенем альбумінурії. При інтегральному оцінюванні показників рШКФ та A/K_c визначено, що група АГ, за її асоціації з ФП, порівняно з альтернативною загальною групою осіб без ФП, характеризувалась частішим виявленням пацієнтів з високим і дуже високим РНП. Водночас, при АГ у пацієнтів з ФП реєстрували більше середнє значення ПЗР ЛП, а також суттєвіші зміни показників ремоделювання ЛШ, включаючи частіше виявлення випадків гіпертрофії ЛШ.

4. Група пацієнтів з ФП характеризувалась тривалішим анамнезом АГ, суттєвішими змінами мета-

болічних факторів ризику, гіршим функціональним станом нирок та виразнішими змінами показників ремоделювання міокарда при її зіставленні з групою осіб з АГ без ФП і високою МВАТ.

5. Висока МВАТ (SD (CAT) ≥ 15 мм рт. ст. і SD ($ДАТ$) ≥ 14 мм рт. ст.), разом з показником РНП (що базується на інтегральній оцінці фільтраційної функції нирок і ступеня альбумінурії) та ПЗР ЛП, — виявились найбільш значущими факторами, асоційованими з ФП у чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості.

6. У чоловіків з АГ, що проживають у сільській місцевості, висока МВАТ є одним із факторів, які асоціюються з підвищенням ризику виникнення ФП неклапанного генезу. З метою удосконалення комплексу профілактичних заходів у таких пацієнтів, високу МВАТ доцільно враховувати як додатковий модифікований фактор ризику ФП та несприятливих серцево-судинних подій.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективними напрямками подальших досліджень можуть бути наступні: 1) проспективне спостереження за включеними у дослідження чоловіками з АГ, з вивченням клінічного перебігу ФП неклапанного генезу, виявленої ретроспективно, а також уперше діагностованої у динаміці спостереження; 2) вивчення значущості ВАТ (у т.ч. МВАТ) у виникненні ФП у динаміці спостереження; 3) доповнення даних про взаємозв'язки ВАТ з клінічним перебігом ФП (виявленої ретроспективно та уперше діагностованої у динаміці спостереження), а також виникненням ФП-асоційованих ускладнень; 4) багатфакторний аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників, пов'язаних з виникненням ФП, її прогресуванням (трансформація у постійну форму), а також виникненням несприятливих серцево-судинних подій (включаючи ФП-асоційовані ускладнення); 5) проведення ретро- та проспективних досліджень з масштабнішим охопленням сільської populації України; 6) на основі результатів масштабніших досліджень поглиблення уявлень про взаємозв'язки ВАТ та інших факторів з різними клінічними формами ФП; 7) поглиблене дослідження взаємозв'язків ВАТ з ФП із залученням генетичних факторів, більш детальним аналізом структурно-функціонального стану міокарда, ширшим вивченням вікових і статевих аспектів, вибором різних «порогових» значень високої ВАТ, а також у контексті порівняння міської та сільської populацій; 8) удосконалення стратифікації ризику виникнення ФП, її прогресування, а також виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема з використанням показників, що характеризують ВАТ, — з відповідною оптимізацією профілактичних заходів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота виконана за рахунок державного фінансування в рамках комплексних науково-дослідних робіт наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини державного управління справами» (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС): «Розробка та удосконалення методів профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями внутрішніх органів у державних службовців» (№ держреєстрації 0114U002119; термін виконання: 2014–2018 рр.) та «Удосконалення профілактики, лікування та реабілітації хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з комор-

бідною патологією в амбулаторних та стаціонарних умовах» (№ держреєстрації 0119U001045; термін виконання: 2019–2021 рр.)

Дотримання етичних норм. Дослідження виконане з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997–2005 рр.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964–2008 рр.), принципів належної клінічної практики (рекомендації ІСН–GCP), а також чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України. Протокол дослідження був ухвалений локальною етичною комісією ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна служба статистики України. Чисельність наявного населення України на 1 січня 2019 року. К., 2019. 83 с.
2. Горбась І. М., Смирнова І. П., Вакалюк І. П., Кайдашев І. П., Кваша О. О. та ін. Епідеміологічна ситуація щодо артеріальної гіпертензії у сільській популяції України. Ліки України. 2013. № 7 (173). С. 88–91.
3. Манойленко Т. С., Дорохіна А. М., Циж О. В., Ревенько І. Л., Беляєва Т. В., Адарічева Ж. Г.: посібник / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ: ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска», 2019. 222 с.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Ionov M. V., Zvartau N. E., Konradi A. O. Status of hypertension in Russia and Eastern Europe. E-Journal Cardiol Pract. 2019. Vol. 17 (24). Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/status-of-hypertension-in-russia-and-eastern-europe>.
6. Doroshenko O., Khan O., Fraser-Hurt N., Wilson D., Zhao F. Hypertension Care in Ukraine: Breakpoints and Implications for Action. Ukraine continuum of care analyses – Breast Cancer, Cervical Cancer, Diabetes, Hypertension. Washington, D.C.: World Bank Group, 2019. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/209221547239438627/Hypertension-Care-in-Ukraine-Breakpoints-and-Implications-for-Action>.
7. Свіщенко Є. П., Багрій А. Е., Єна Л. М., Коваленко В. М. Коваль С. М. та ін. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Київ: ПП ВМБ, 2018. 80 с.
8. Harrington R., Califf R., Balamurugan A., Brown N., Benjamin R. et al. Call to Action: Rural Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association and American Stroke Association. Circulation. 2020. Vol. 141. doi: CIR.0000000000000753.
9. Жарінов О. Й. Артеріальна гіпертензія і фібриляція передсердь. Артеріальна гіпертензія. 2011. № 5 (19). С. 16–22.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur J Cardiothorac Surg. 2016. Vol. 50 (5). P. e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
11. Camm A. J., Savelieva I., Potpara T., Hindriks G., Pison L., Blömostrom-Lundqvist C. The changing circumstance of atrial fibrillation – progress towards precision medicine. J Intern Med. 2016. Vol. 279 (5). P. 412–27. doi: 10.1111/joim.12478.
12. Сичов О. С., Коваленко В. М., Дзяк Г. В., Коркушко А. В., Гринь В. К. та ін. Діагностика та лікування фібриляції передсердь: рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України. Київ, 2015. 167 с.
13. Proietti M., Romiti G. F., Olshansky B., Lip G. Y. H. Systolic Blood Pressure Visit-to-Visit Variability and Major Adverse Outcomes in Atrial Fibrillation: The AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). Hypertension. 2017. Vol. 70 (5). P. 949–958. doi: 10.1161/HYPERTENSION.117.10106.

14. Боев С. С., Доценко М. Я., Герасименко Л. В., Шехунова І. О. Актуальні аспекти варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії. Артеріальна гіпертензія. 2018. № 2 (58). С. 44-51. doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131065.
15. Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Павлєєва Е. Е. Варіабельність артеріального тиску. Межвизитная варіабельність артеріального тиску. Кардиология. 2017. № 57 (11). С. 68-75. doi: 10087/cardio.2017.11.10056.
16. Rothwell P. M., Howard S. C., Dolan E., O'Brien E., Dobson J. E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010. Vol. 375(9718). P. 895-905. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
17. Rothwell P. M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *The Lancet*. 2010. Vol. 375(9718). P. 938-948. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60309-1.
18. Diaz K., Tanner R., Falzon L., Levitan E., Reynolds K. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2014. Vol. 64 (5). P. 965-982. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903.
19. Gorenek B., Pelliccia A., Benjamin E. J., Boriani G., Crijns H. J. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2017. Vol. 19 (2). P. 190-225. doi: 10.1093/europace/euw242.
20. Срібна О. В., Сичов О. С., Кваша О. О., Смирнова І. П. Артеріальна гіпертензія та фібриляція/тріпотіння передсердь: асоціативність зв'язку за даними епідеміологічного дослідження. Артеріальна гіпертензія. 2017. № 5 (55). С. 27-31. doi: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115336.
21. Webb A., Rothwell P. Blood pressure variability and risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review of randomized trials of antihypertensive drugs. *Stroke*. 2010. Vol. 41(9). P. 2091-2093. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589531.
22. Mehlum M. H., Liestøl K., Wyller T. B., Hua T. A., Rostrup M., Berge E. Blood pressure variability in hypertensive patients with atrial fibrillation in the VAL-UE trial. *Blood Press*. 2019. Vol. 28 (2). P. 77-83. doi: 10.1080/08037051.2018.1524707.
23. Lee S. R., Choi Y. J., Choi E. K., Han K. D., Lee E. et al. Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*. 2020. Vol. 75 (2). P. 309-315. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13708.
24. Lee S. R., Choi E. K., Han K. D., Lee S. H., Oh S. Effect of the variability of blood pressure, glucose level, total cholesterol level, and body mass index on the risk of atrial fibrillation in a healthy population. *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17 (1). P. 12-19. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.07.006.
25. Grundy S., Arai H., Barter P., Bersot T., Betteridge D. et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *J Clin Lipidol*. 2014. Vol. 8 (1). P. 29-60. doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.005.
26. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1). P. 1-150.
27. Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., El Nahas M., Ashtor B. C. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011. Vol. 80 (1). P. 17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483.
28. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015. Vol. 28 (1). P. 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
29. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37. P. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
30. Yu Z. B., Li D., Chen X. Y., Zheng P. W., Lin H. B. et al. Association of Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure with Cardiovascular Disease among Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2019. Vol. 43 (3). P. 350-367. doi: 10.4093/dmj.2018.0108.
31. Рогоза А. Н., Агальцов М. В., Сергеева М. В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. 64 с.
32. Chow C. K., Teo K. K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013. Vol. 310 (9). P. 959-968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
33. Лашкул З. В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки. Сучасні медичні технології. 2014. № 2. С. 134-141.
34. Norioka N., Iwata S., Ito A., Tamura S., Kawai Y. et al. Greater nighttime blood pressure variability is associated with left atrial enlargement in atrial fibrillation patients with preserved ejection fraction. *Hypertens Res*. 2018. Vol. 41 (8). P. 614-621. doi: 10.1038/s41440-018-0060-2.
35. Olbers J., Gille A., Ljungman P., Rosenqvist M., Östergren J., Witt N. High beat-to-beat blood pres-

- sure variability in atrial fibrillation compared to sinus rhythm. *Blood Press.* 2018. Vol 27 (5). P. 249-255. doi: 10.1080/08037051.2018.1436400.
36. Corino V. D., Lombardi F., Mainardi L. T. Blood pressure variability in patients with atrial fibrillation. *Auton Neurosci.* 2014. Vol. 185. P. 129-133. doi: 10.1016/j.autneu.2014.08.002.
 37. Webb A. J., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P. M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2010. Vol. 375 (9718). P. 906-915. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
 38. Bansal N., Zelnick L. R., Alonso A., Benjamin E. J., de Boer I. H. et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. Vol. 12 (9). P. 1386-1398. doi: 10.2215/CJN.01860217.
 39. Xintarakou A., Tzeis S., Psarras S., Asvestas D., Varadas P. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020. Vol. 22 (3). P. 342-351. doi: 10.1093/europace/eaab009.
 40. Cipollini F., Arcangeli E., Seghieri G. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2016. Vol. 39 (8). P. 583-587. doi: 10.1038/hr.2016.29.
 41. Ayubi E., Sani M. Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients: methodological and statistical issues. *Hypertens Res.* 2017. Vol. 40 (3). P. 299. doi: 10.1038/hr.2016.131.
 42. Німцович Т. І., Міщенко О. Ю., Кравченко А. М. Фактори серцево-судинного ризику та міжвізитна варіативність артеріального тиску. *Клінічна та профілактична медицина.* 2019. № 1 (7). С. 17-24. doi: 10.31612/2616-4868.1(7).2019.03.
 43. Німцович Т. І. Особливості захворюваності на артеріальну гіпертензію та міжвізитна варіативність артеріального тиску у мешканців Хмельницької області. *Сімейна медицина.* 2019. № 5-6 (85-86). С. 91-95.

REFERENCES

1. State Statistics Service of Ukraine. (2019). *Chyselnist naiavnoho naselennia Ukrainy na 1 sichnia 2019 roku* [Population of Ukraine as of January 1, 2019]. Kyiv, 2019, 83 [In Ukrainian].
2. Gorbas, I., Smirnova, I., Vakalyuk, I., Kaydashev, I., Kvasha, O., & Sribna, O. et al. (2013). *Journal «Medicine of Ukraine»*, 7(173), 88-91 [In Ukrainian].
3. Manoilenko, T., Dorokhina, A., Tsyzh, O., Revenko, I., Bieliaieva, T., Adaricheva, Z.; Kovalenko VM (ed.), Kornatskyi V. M. (ed.). (2019). *Stan zdorovia narodu Ukrainy ta medychnoi dopomohy tretynnoho rivnia: posibnyk* [Health status of the people of Ukraine and tertiary medical care: a textbook]. Kyiv: SI «National Scientific Center «Academist M. D. Strazhesko Institute of Cardiology», 2019, 222 [In Ukrainian].
4. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., & Burnier, M. et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
5. Ionov, M. V., Zvartau, N. E., Konradi, A. O. (2019). Status of hypertension in Russia and Eastern Europe. *E-Journal Of Cardiology Practice*, 17(24). Retrieved from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/status-of-hypertension-in-russia-and-eastern-europe>.
6. Doroshenko, O., Khan, O., Fraser-Hurt, N., Wilson, D., Zhao, F. (2019). Hypertension Care in Ukraine: Breakpoints and Implications for Action (Ukrainian). *Ukraine continuum of care analyses – Breast Cancer, Cervical Cancer, Diabetes, Hypertension.* Washington, D.C.: World Bank Group. Retrieved from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/209221547239438627/Hypertension-Care-in-Ukraine-Breakpoints-and-Implications-for-Action>.
7. Svishchenko, I., Bagrii, A., Iena, L., Kovalenko, V., Koval, S., & Mellina, I. et al. (2008) *Rekomendatsii Ukrainskoi Asotsiatsii kardiologiv z profilaktyky ta likuvannia arterialnoii hipertenzii* [Guidelines of Ukrainian Society of Cardiology on prevention and treatment of arterial hypertension]. Kyiv: PP VMB, 80 [In Ukrainian].
8. Harrington, R., Califf, R., Balamurugan, A., Brown, N., Benjamin, R., & Braund, W. et al. (2020). Call to Action: Rural Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association and American Stroke Association. *Circulation*, 141(10). doi: 10.1161/cir.0000000000000753.
9. Zharinov, O. Arterialna hipertenzia i fibryliatsiia peredserd [Arterial hypertension and atrial fibrillation]. *HYPERTENSION*, 5(19), 16-22 [In Ukrainian].
10. Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., & Casadei, B. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery*, 50(5), e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.
11. Camm, A., Savelieva, I., Potpara, T., Hindriks, G., Pison, L., & Blömmestrom-Lundqvist, C. (2016). The changing circumstance of atrial fibrillation – progress

- towards precision medicine. *Journal Of Internal Medicine*, 279(5), 412-427. doi: 10.1111/joim.12478.
12. Sychoy, O., Kovalenko, V., Dziak, G., Korkushko, A., Gryn, V., & Zharinov, O. et al. (2015). Diagnostyka ta likuvannia fibryliatsii peredserd. Rekomendatsii robochoi hrupy z porushen rytmu sertsia Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy [Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation. The Task Force for the diagnosis and management of arrhythmias of the Ukrainian Society of Cardiology]. Kyiv, 167 [In Ukrainian].
 13. Proietti, M., Romiti, G., Olshansky, B., & Lip, G. (2017). Systolic Blood Pressure Visit-to-Visit Variability and Major Adverse Outcomes in Atrial Fibrillation. *Hypertension*, 70(5), 949-958. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10106.
 14. Boev, S., Dotsenko, N., Gerasimenko, L., & Shekhunova, I. (2018). Aktualni aspekty variabelnosti arterialnoho tysku pry arterialnii hipertenzii [Actual aspects of blood pressure variability in arterial hypertension]. *HYPERTENSION*, 0(2.58), 44-51. doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131065. [In Ukrainian].
 15. Ostroumova, O., Borisova, E., Pavleeva, E. (2017). Variabelnost arterialnogo davleniya. Mezhvizitnaya variabelnost arterialnogo davleniya. [Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability]. *Kardiologiya*, 57(11), 68-75. doi: 10087/cardio.2017.11.10056. [In Russian].
 16. Rothwell, P., Howard, S., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J., & Dahlöf, B. et al. (2010). Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet*, 375(9718), 895-905. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60308-x.
 17. Rothwell, P. (2010). Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *The Lancet*, 375(9718), 938-948. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60309-1.
 18. Diaz, K., Tanner, R., Falzon, L., Levitan, E., Reynolds, K., Shimbo, D., & Muntner, P. (2014). Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Hypertension*, 64(5), 965-982. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03903.
 19. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). (2016). *Europace*, euw242. doi: 10.1093/europace/euw242.
 20. Sribna, O., Sychoy, O., Kvasha, O., & Smyrnova, I. (2017). Arterialna hipertenzia ta fibryliatsia/tripotinina peredserd: asotsiatyvnist zviazku za danymy epidemiolohichnoho doslidzhennia [Hypertension and atrial fibrillation/flutter: associativeness of relationship according to the data of epidemiological research]. *HYPERTENSION*, 0(5.55), 27-31. doi: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115336. [In Ukrainian].
 21. Webb, A., & Rothwell, P. (2010). Blood Pressure Variability and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *Stroke*, 41(9), 2091-2093. doi: 10.1161/strokeaha.110.589531.
 22. Mehlum, M., Liestøl, K., Wyller, T., Hua, T., Rosstrup, M., & Berge, E. (2019). Blood pressure variability in hypertensive patients with atrial fibrillation in the VALUE trial. *Blood Pressure*, 28(2), 77-83. doi: 10.1080/08037051.2018.1524707.
 23. Lee, S., Choi, Y., Choi, E., Han, K., Lee, E., & Cha, M. et al. (2020). Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation. *Hypertension*, 75(2), 309-315. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.13708.
 24. Lee, S., Choi, E., Han, K., Lee, S., & Oh, S. (2020). Effect of the variability of blood pressure, glucose level, total cholesterol level, and body mass index on the risk of atrial fibrillation in a healthy population. *Heart Rhythm*, 17(1), 12-19. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.07.006.
 25. Grundy, S., Arai, H., Barter, P., Bersot, T., Betteridge, D., & Carmena, R. et al. (2014). An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *Journal Of Clinical Lipidology*, 8(1), 29-60. doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.005.
 26. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2013). *Kidney International Supplements*, 3 (1), 1-150.
 27. Levey, A., de Jong, P., Coresh, J., Nahas, M., Astor, B., & Matsushita, K. et al. (2011). The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney International*, 80(1), 17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483.
 28. Lang, R., Badano, L., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., & Ernande, L. et al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal Of The American Society Of Echocardiography*, 28(1), 1-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 29. Ponikowski, P., Voors, A., Anker, S., Bueno, H., Cleland, J., & Coats, A. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 30. Yu, Z., Li, D., Chen, X., Zheng, P., Lin, H., & Tang, M. et al. (2019). Association of Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure with Cardiovascular Disease among Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cohort Study. *Diabetes & Metabolism Journal*, 43(3), 350. doi: 10.4093/dmj.2018.0108.
 31. Rogoz, A., Agaltsov, M., Sergeeva, M. (2005). Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya: varianty vrachebnykh zaklyucheniy i kommentarii [24-Hour blood pressure monitoring: medical opinions and comments]. *Nizhniy Novgorod: DEKOM*, 63 [In Russian].

32. Chow, C., Teo, K., Rangarajan, S., Islam, S., Gupta, R., & Avezum, A. et al. (2013). Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*, 310(9), 959. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
33. Lashkul, Z. (2014). Osoblyvosti epidemiolohii arterialnoi hipertenzii ta yii uskladnen na rehionalnomu rivni z 1999 po 2013 roky [Features epidemiology of hypertension and its complications at the regional level in 1999-2013]. *Modern Medical Technologies*, 2, 134-141. [In Ukrainian].
34. Norioka, N., Iwata, S., Ito, A., Tamura, S., Kawai, Y., & Nonin, S. et al. (2018). Greater nighttime blood pressure variability is associated with left atrial enlargement in atrial fibrillation patients with preserved ejection fraction. *Hypertension Research*, 41(8), 614-621. doi: 10.1038/s41440-018-0060-2.
35. Olbers, J., Gille, A., Ljungman, P., Rosenqvist, M., Östergren, J., & Witt, N. (2018). High beat-to-beat blood pressure variability in atrial fibrillation compared to sinus rhythm. *Blood Pressure*, 27(5), 249-255. doi: 10.1080/08037051.2018.1436400.
36. Corino, V., Lombardi, F., & Mainardi, L. (2014). Blood pressure variability in patients with atrial fibrillation. *Autonomic Neuroscience*, 185, 129-133. doi: 10.1016/j.autneu.2014.08.002.
37. Webb, A., Fischer, U., Mehta, Z., & Rothwell, P. (2010). Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9718), 906-915. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60235-8.
38. Bansal, N., Zelnick, L., Alonso, A., Benjamin, E., de Boer, I., & Deo, R. et al. (2017). eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, 12(9), 1386-1398. doi: 10.2215/cjn.01860217.
39. Xintarakou, A., Tzeis, S., Psarras, S., Asvestas, D., & Vardas, P. (2020). Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *EP Europace*, 22(3), 342-351. doi: 10.1093/europace/eaab009.
40. Cipollini, F., Arcangeli, E., & Seghieri, G. (2016). Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Hypertension Research*, 39(8), 583-587. doi: 10.1038/hr.2016.29.
41. Ayubi, E., & Sani, M. (2016). Left atrial dimension is related to blood pressure variability in newly diagnosed untreated hypertensive patients: methodological and statistical issues. *Hypertension Research*, 40(3), 299-299. doi: 10.1038/hr.2016.131.
42. Nimtsovykh, T., Mischeniuk, O., & Kravchenko, A. (2019). Faktory sertsevo-sudynnoho ryzyku ta mizhvizytna variatyvnist arterialnoho tysku [Factors of cardiovascular risk and intervisit arterial pressure variability]. *Clinical and Preventive Medicine*, 1(7), 17-24. doi: 10.31612/2616-4868.1(7).2019.03. [In Ukrainian].
43. Nimtsovykh, T. (2019). Osoblyvosti zakhvoriuvanosti na arterialnu hipertenziiu ta mizhvizytna variatyvnist arterialnoho tysku u meshkantsiv Khmelnytskoi oblasti [Peculiarities of arterial hypertension prevalence and intervisit variability of blood pressure in Khmelnytskyi region]. *Family Medicine*, 5-6(85-86), 91-95. [In Ukrainian].

*Резюме***МЕЖВИЗИТНА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ: СВЯЗЬ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА****Т. И. Нимцович^{1,2}, А. Н. Кравченко¹, О. Ю. Мищенко¹, К. А. Михалев¹, Т. Я. Чурсина³**¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина² КНП «Хмельницкий областной сердечно-сосудистый центр» Хмельницкого областного совета, г. Хмельницкий, Украина³ Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель: изучить взаимосвязи межвизитной вариабельности артериального давления (МВАД) с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза у мужчин с артериальной гипертензией (АГ), проживающих в сельской местности.

Материал и методы. В срезовом исследовании ретроспективно проанализировали результаты комплексного обследования 160 мужчин с эссенциальной АГ (средний возраст 50 ± 6 лет). Не включали пациентов с анамнестическими данными об основных осложнениях АГ. Анализировали уровни офисного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), которые определяли при четырех последовательных визитах к врачу. Межвизитную вариабельность САД и ДАД оценивали по показателю стандартного отклонения (SD) и коэффициенту вариации (КВ). Высокую МВАД констатировали в случае $SD(САД) \geq 15$ мм рт. ст. и/или $SD(ДАД) \geq 14$ мм рт. ст. В целом, высокая МВАД была у 82 (51,3%) пациентов. Пароксизмы ФП были зафиксированы у 29 (18,1%) пациентов.

Результаты. У пациентов с АГ и ФП были выше средние значения показателей МВАД, по сравнению с группой лиц без ФП (медиана, квартили): $SD(САД)$ (16,7 (15,9-17,5) против 8,7 (4,6-15,2) мм рт. ст., соответственно); $SD(ДАД)$ (11,5 (8,9-14,6) против 5,7 (3,9-8,9) мм рт. ст., соответственно); КВ (САД) (10,1 (9,6-10,7) против 5,6 (2,9-9,2)%, соответственно); и КВ (ДАД) (12,9 (9,3-15,5) против 6,3 (4,1-9,7)%, соответственно) (все $p < 0,001$). Помимо этого, ФП у пациентов с АГ ассоциировалась с худшей фильтрационной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ): 57 (53-59) против 67 (62-77) мл/мин./1,73 м², соответственно) и более выраженной степенью альбуминурии (отношение «альбумин/креатинин» в моче (A/K_m): 36,1 (32,3-40,6) против 10,3 (6,5-26,9) мг/ммоль соответственно) (все $p < 0,001$). При интегральном оценивании рСКФ и A/K_m определили, что в группе АГ с ФП чаще выявляли пациентов с высоким и очень высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий (РНС). В то же время, при АГ у пациентов с ФП регистрировали больший передне-задний размер (ПЗР) левого предсердия (ЛП) (4,3 (4,2-4,6) см против 3,9 (3,6-4,1) см, соответственно; $p < 0,001$), а также более существенные изменения показателей ремоделирования левого желудочка. По результатам мультивариантного анализа, $SD(САД) \geq 15$ мм рт. ст. и $SD(ДАД) \geq 14$ мм рт. ст., наряду с РНС и ПЗР ЛП, – оказались наиболее значимыми факторами, ассоциированными с ФП.

Вывод. У мужчин с АГ, проживающих в сельской местности, высокая МВАД является одним из факторов, которые ассоциируются с повышением риска ФП неклапанного генеза. Высокая МВАД может рассматриваться как дополнительный модифицированный фактор риска ФП у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальное давление, межвизитная вариабельность, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий.

Summary

VISIT-TO-VISIT BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN RURAL MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSION: ASSOCIATION WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

T. I. Nimtsovych^{1,2}, A. M. Kravchenko¹, O. Yu. Mishcheniuk¹, K. O. Mikhaliyev¹, T. Ya. Chursina³

¹ State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

² Public Non-Profit Enterprise «Khmelnyskyi Regional Cardiovascular Center» Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

³ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose: to study the association of blood pressure (BP) visit-to-visit variability (VTV) with non-valvular atrial fibrillation (AF) in rural dwellers with arterial hypertension (HTN).

Material and methods. The cross-sectional study retrospectively analyzed complex data from consecutive 160 males with primary HTN (mean age 50 ± 6 years). Patients with major HTN complication were excluded. We analyzed the office systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) levels, obtained at four consecutive doctor's visits. As a metric of BP VTV, we used standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) values. The criteria for high BP VTV were Patients were ascertained to have high BP VTV in case of SD (SBP) ≥ 15 mm Hg and/or SD (DBP) ≥ 14 mm Hg. Totally, high BP VTV status was in 82 (51,3%) patients. Paroxysmal AF was detected in 29 (18,1%) patients.

Results. HTN with AF group (vs. HTN alone) was characterized by higher average values of BP VTV metrics (median, interquartile range): SD (SBP) (16,7 (15,9-17,5) vs. 8,7 (4,6-15,2) mm Hg, respectively); SD (DBP) (11,5 (8,9-14,6) vs. 5,7 (3,9-8,9) mm Hg, respectively); CV (SBP) (10,1 (9,6-10,7) vs. 5,6 (2,9-9,2)%, respectively); and CV (DBP) (12,9 (9,3-15,5) vs. 6,3 (4,1-9,7)%, respectively) ($p < 0,001$ in all the comparisons). Additionally, HTN with AF group associated with worse kidney filtration function (estimated glomerular filtration rate (eGFR): 57 (53-59) vs. 67 (62-77) ml/min/1,73 m², respectively) and more pronounced albuminuria (urine albumin/creatinine ratio (A/C_u): 36,1 (32,3-40,6) vs. 10,3 (6,5-26,9) mg/mmol, respectively) ($p < 0,001$ in both comparisons). While integral assessment of eGFR and A/C_u values, we determined higher frequency of patients with high and very high cardiovascular and renal adverse events risk (AER) in HTN with AF group. Moreover, patients with HTN and AF presented with higher left atrial antero-posterior dimension (LAD) (4,3 (4,2-4,6) cm vs. 3,9 (3,6-4,1) cm, respectively; $p < 0,001$), as well as with more advanced left ventricular remodeling. At multivariable analysis, SD (SBP) ≥ 15 mm Hg and SD (DBP) ≥ 14 mm Hg, along with AER and LAD, were the most significant factors independently associated with AF.

Conclusion. In rural males with HTN, the presence of high BP VTV is one of the factors associated with non-valvular AF risk increase. High BP VTV could be proposed as an additional modified AF risk factor in patients with HTN.

Key words: blood pressure, visit-to-visit variability, arterial hypertension, atrial fibrillation.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 24.02.2020

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

І. М. Куця

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Резюме

Мета дослідження – Оцінити ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМеST) в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена васкулоендотеліального фактору росту -А.

Матеріали і методи. До участі у дослідження «випадок-контроль» було залучено 135 пацієнтів, у середньому віці 59,21±8,92 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Дослідження алельного поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Рівень ВЕФР-А визначали у першу добу захворювання та через 6 місяців імуноферментним методом. Хворі розділені на дві групи: «випадок» – пацієнти, які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли. Комбінована кінцева точка визначена як: серцево-судинна смерть, повторний інфаркт міокарда, виникнення/прогресування серцевої недостатності, яка потребувала госпіталізації.

Результати. У групі «випадок» достовірно нижче була фракція викиду лівого шлуночка ($p=0,002$) та кліренс креатиніну ($p=0,018$), показник діастолічної дисфункції E'/E' був вищим у групі «контроль» ($p=0,007$). Частота несприятливих подій асоціювалась зі зниженим рівнем біомаркера ВЕФР-А, та достовірно більшою частотою зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($P=0,035$). На фоні більш частого призначення тикагрелору достовірно підвищувало виживаність пацієнтів. Логістичний уні- та мультиваріативний аналіз показав, що незалежними предикторами несприятливих подій після ГІМеST є поліморфізм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракція викиду <50,60% та призначення клопідогреля в групі поліморфного варіанта гена ВЕФР-А.

Висновки: Незалежними предикторами несприятливих подій після ГІМеST є знижений рівень ВЕФР-А та поліморфізм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракція викиду ЛШ <50,60% та призначення клопідогреля. Призначення тикагрелору достовірно поліпшує перебіг післяінфарктного періоду у пацієнтів зі ГІМеST після ЧКВ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» (державний реєстраційний номер 0117U003028) відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963), тикагрелор, клопідогрель.

ВСТУП

Як тикагрелору так і клопідогрелю притаманні міцні антитромбоцитарні властивості, однак, у дослідженні PLATO показано, що тікагрелор у порівнянні з клопідогрелем покращує виживання та знижує ризик тромбозу стенту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). У складі дослідження PLATO проводилось дослідження SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), в якому лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем у пацієнтів з ГКС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [15], частка хворих на ГІМеСТ в дослідженні SCAAR складала 44%, тому залишається відкритим питання щодо вибору антиагреганта у хворих на ГІМеСТ після успішного ЧКВ.

Важлива роль у процесах загоєння при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) належить ангиогенезу, що спрямований на подолання несприятливих ефектів ішемії — це формування нових капілярів, обмеження зони некрозу, структурна реорганізація серцевого м'яза. Ключовим регулятором ангиогенезу є васкуло-ендотеліальний фактор росту-А — endothelial growth factor (VEGF-A) [3,6]. Було показано, що поліморфізм G634C (rs2010963) гена ВЕФР-А може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера: ряд авторів вказують на те, що носії алелю 634С мають більш низьку концентрацію досліджуваного біомаркера в сироватці крові [19,21]. В більшості дослідженнях саме алель С асоціюється з вищим ризиком розвитку ІХС [7,9], СН [19], ризиком виникнення ГІМ у пацієнтів з ЦД 2 типу [13] та прогресуванням серцевої недостатності [4]. Гіпотеза дослідження така, що ефективність призначення антиагрегантної терапії (клопідогрель або тікагрелор) після ГІМеСТ може залежати від генетичної схильності до ангиогенезу, та підтверджуватися зменшенням частоти виникнення кінцевих точок після події.

Мета дослідження. Оцінити ефективність анти-тромбоцитарної терапії у хворих ГІМеСТ в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена ВЕФР-А.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України. Для участі у дослідженні «випадок-контроль» з загальної когорти 190 пацієнтів було відібрано 135 пацієнтів, які відповідали критеріям

включення та не мали критеріїв виключення. Серед них 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3%) жінок, у середньому віці $(59,21 \pm 8,92)$ років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМеСТ встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017р.) [17] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014р «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [2]. Дослідження проводили згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення до дослідження були: встановлений ГІМеСТ, вік >18 років, відсутність протипоказань до ЧКВ, письмова інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями виключення були перенесений в минулому інфаркт міокарда, встановлена до індексної події хронічна серцева недостатність, тяжкі супутні хронічні захворювання (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв $\times$ 1,73 м², кровотечі, відоме онкологічне захворювання, нездатність розуміти суть дослідження та інформованої згоди.

Коронарну ангиографію проводили на апараті «Integris Allura» з застосуванням радіального доступу. Оцінювали наявність значимих стенозів в інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

Первинну ЧКВ з використанням bare-metal coronary stent (BMS) проведено 109 пацієнтам, 26 хворому попередньо проводився системний тромболізис протягом 6-12 годин з моменту підтвердження ГІМеСТ. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенектеплази (до 50 мг в/в болюсно, з урахуванням ваги пацієнта) або альтеплази (100 мг в/в крапельно протягом 90 хвилин). В дослідження включено 135 пацієнтів, яким вдалося відновити коронарний кровоток на рівні ТІМІ ІІІ. Всі обстежені отримували медикаментозну терапію відповідно до діючих рекомендацій: еноксапарин в лікувальній дозі 0,1 мг/кг ваги 2 рази на день, ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день, клопідогрель 75 мг один раз на день або тікагрелор 90 мг двічі, розувастатин 40 мг або

аторвастатин 40-80 мг 1 раз на день, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ.

Ультразвукове дослідження пацієнтів проводили на 3-5 день госпіталізації та через 6 місяців спостереження на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, оцінювали КДО ЛШ та КСО ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, об'єм лівого передсердя (ОЛП), діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення А (м/с), їх співвідношення Е/А.

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності (СН), госпіталізація, серцево-судинна смерть та повторний інфаркт міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно діючих рекомендацій [14].

Артеріальну гіпертензію було діагностовано, якщо систолічний артеріальний тиск пацієнта склав >140 мм рт.ст., та/або діастолічний артеріальний тиск >90 мм рт.ст. згідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії [22].

Визначення тропоніну І, загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), дослідження алельного поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва «СИНТОЛ» (РФ). Рівень ВЕФР-А визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBLINTERNATIONAL, GMBH, (Німеччина). Рівень Н-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (НТ-проМНУП) визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «Вектор-Бест». Кров для визначення ВЕФР-А та НТ-проМНУП в сироватці забирали на 5 день ГІМеСТ. Генетичні та імунобіохімічні дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМНУ».

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квантилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу – у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки

міжгрупових відмінностей застосовували метод U – критерій Манна Уїтні та χ^2 . Використовували юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл генотипів поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ показав наступну частоту генотипів: GG, GC та CC відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%, що мало відповідність закону Харді-Вайнберга. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4% випадків. Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 247,94 [107,22-486,5] пг/мл проти контролю – 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, що мало достовірні відмінності ($p=0,001$). При дослідженні НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі його рівень був 480,26 [116,81-1558,31] пмоль/л, в контрольній – 35,88 [28,24-59,22] пмоль/л, відмінності також були статистично значущими ($p=0,0001$).

У таблиці 1 графа «випадок» містить характеристику пацієнтів, які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли.

Як видно з таблиці 1, у групі «випадок» спостерігалась відмінності у значенні ФВЛШ – вона була достовірно нижчою ($p=0,002$), показник діастолічної дисфункції Е/Е' був вище за «контроль» ($p=0,007$), кліренс креатиніну був достовірно нижче ($p=0,018$). Рівень ВЕФР-А також відрізнявся – достовірно нижчий у групі «випадок», у тій же групі спостерігалась більша частота зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($P=0,035$).

У таблиці 2 продемонстровано, що частота лікування клопидогрелем була вище у групі «випадок» ($P=0,031$), адже тікагрелор частіше призначався у групі «контролю» ($P=0,031$).

Мультіваріативний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що наявність генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($p=0,0465$) в поєднанні зі зниженою фракцією викиду ЛШ ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) та призначення клопидогреля в таких пацієнтів ($p=0,044$) можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 6 місяців спостереження.

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження після ГІМеСТ

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2 , P
Вік, років (SD)	59,63±8,73	60,96±10,56	59,27±8,21	0,418
Чоловіки, n (%)	110(81,5)	23(79,3)	87(82,1)	0,734
Жінки, n (%)	25(18,5)	6(20,7)	19(17,6)	
Гіпертензія, n (%)	109(80,7)	22(75,9)	87(82,1)	0,452
ЦД2Т, n (%)	37(27,4)	11(37,9)	26(24,5)	0,152
Куріння, n (%)	64(47,4)	14(48,3)	50(47,2)	0,916
ІМТ>30 кг/м ² , n (%)	27,43±11,02	28,22±18,36	27,24±8,37	0,998
КДО ЛШ, мл	144,50±41,04	154,62±40,88	141,95±40,89	0,132
ФВЛШ, %	50,60±11,91	44,99±12,60	52,09±11,32	0,002
ОЛП, мл	56,35±6,31	57,54±7,56	55,41±6,95	0,154
Е/Е'	10,97±3,18	12,82±4,21	10,27±4,54	0,007
Пікове значення ТнІ, нг/мл	17,70 [4,07-77,20]	21,15 [7,70-112,50]	14,07 [2,49-28,80]	0,062
ЗХ, ммоль/л	4,94±1,30	4,84±1,21	4,96±1,33	0,694
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,26	1,09±0,23	1,13±0,27	0,712
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,98±1,13	1,88±0,78	3,05±1,15	0,146
ТГ, ммоль/л	1,76±0,84	1,88±0,78	1,73±0,86	0,238
Кліренс креатиніну, мл/хв	73,54±28,42	61,96±41,67	75,38±25,56	0,018
ВЕФР-А, пг/мл	247,94 [107,22-486,50]	217,40 [102,54-473,78]	311,45 [204,20-680,86]	0,046
НТ-проМНУП, пг/мл	480,26 [128,59-1559,31]	718,93 [224,71-1799,84]	419,96 [106,33-1150,21]	0,098
Поліморфізм G634C (rs2010963) гена ВЕФР-А				
634GG, n (%)	70(51,9)	10 (34,5)	60 (56,6)	0,035
634GC+634CC, n (%)	65(48,1)	19 (65,5)	46 (43,4)	

Примітки: ГХЕ – гіперхолестеринемія; ЗХ – загальний холестерин; ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тригліцериди; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу; ТнІ – тропонін І.

Таблиця 2

Локалізація ГІМеСТ, ушкодження коронарних судин залежно від досягнення кінцевої точки через 6 місяців спостереження та базова терапія

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2 , P
Передній інфаркт, n (%)	62(45,9)	19(65,5)	53(50,0)	0,138
Задній інфаркт, n (%)	63(46,7)	10(34,5)	53(50,0)	
Односудинне ушкодження, n (%)	55(40,7)	13(44,8)	42(39,6)	0,613
Двосудинне ушкодження, n (%)	31(23,0)	6(20,7)	25(23,6)	0,743
Ушкодження трьох та більше судин, n (%)	45(33,3)	8(27,6)	37(34,9)	0,459
Ліва низхідна артерія, n (%)	79(58,5)	16(55,2)	63(59,4)	0,680
Права коронарна артерія, n (%)	88(65,2)	17(58,6)	71(67,0)	0,402
Огинаюча артерія, n (%)	60(44,4)	12(41,4)	48(45,3)	0,708
Стовбур, n (%)	14(10,4)	4(13,8)	10(9,4)	0,495
Лікування хворих на STEMI				
β-адреноблокатори	135(100)	27(93,1)	105(99,1)	0,116
іАПФ/АРАІІ	135(100)	26(89,7)	103(97,2)	0,113
Клопидогрель, n (%)	60(44,4)	18(62,1)	42(39,6)	0,031
Тікагрелор, n (%)	75(55,6)	11 (37,9)	64 (60,4)	0,031
Статини, n (%)	133(98,5)	29(100)	106(100)	1,00
АМКР, n (%)	32(23,7)	7(24,1)	25(23,6)	0,951

Примітки: графа «випадок» містить пацієнтів, в які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли, АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента; АРАІІ – антагоністи рецепторів до ангіотензину ІІ;

Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Показники	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз p= x=				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз p= x=			
	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β-коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
G634C+C634C (наявність проти відсутності)	1,03507	2,8153	1,0404 to 7,6183	0,0416	0,80785	2,2431	1,1907 to 5,6490	0,0465
Клопідогрель (проти тикагрелору)	0,57542	1,7779	1,0184 to 5,2819	0,03	2,48811	2,0385	1,1689 to 7,5892	0,044
ФВ, % (<50,60 проти ≥50,60)	-0,049483	0,9517	0,9142 to 0,9908	0,0159	-0,048782	0,9524	0,9179 to 0,9882	0,0096
Вік, років	-0,0034436	0,9966	0,9391 to 1,0575	0,9095				
ГХ	-0,45107	0,6369	0,1642 to 2,4702	0,5142				
Паління	0,12543	1,1336	0,3737 to 3,4392	0,8247				
Стать	-0,35210	0,7032	0,1754 to 2,8186	0,6191				
ХСЛПНЩ	-0,37430	0,6878	0,4150 to 1,1399	0,1465				

Примітки: ВШ – відношення шансів; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ГХЕ – гіперхолестеринемія; ГХ – гіпертонічна хвороба; ФВ – фракція викиду лівого шлуночку.

Обговорення результатів. Отримані дані свідчать про те, що хворим, які увійшли у групу «випадок», були притаманні більш значні зміни з боку серцевої гемодинаміки: це стосується ФВЛШ, діастолічної дисфункції, яку відображає показник E/E', спостерігалось більш виражене ушкодження нирок. Значення ВЕФР-А було нижче у групі «випадок», що, можливо, негативно впливає на механізми нео-васкуляризації, активації колатерального кровообігу ішемізованого міокарду та, як наслідок, є однією з причин несприятливого перебігу ГІМ. Важливим фактором, який достовірно впливав на досягнення кінцевої точки була висока частота зустрічаємості поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А у групі «випадок», що поєднувалось з частішим призначенням клопідогреля [1].

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) спрямована на зниження ризику ішемічних подій, таких як інфаркт міокарда, тромбоз стенту, та ін. у пацієнтів, що перенесли ГКС, а саме інфаркт міокарда після ЧКВ. У дослідженні PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) у пацієнтів, які приймали тикагрелор, спостерігалось зниження відносного ризику великих серцево-судинних подій – major adverse coronary events (MACE) на 16%, смерті від усіх причин – на 22%. Спостерігалось також підвищення відносного ризику кровотеч на 19% та задишки – на 84% [20]. У дослідженні Jeong H. S., 2018, обговорювали вплив тикагрелора та празугреля на системне запалення, функцію судин, циркуляцію клітин-попередників ендотелію: виявилось, що у порівнянні з празугрелем, тикагрелор достовірно краще знижував вміст запальних цитокінів, таких як ІЛ-6, ФНО-α та збільшував кількість ендотеліаль-

них клітин-попередників, що покращувало функцію ендотелію у пацієнтів з Non-STEMI та цукровим діабетом [8].

Turgeon R. D. et al., 2020, рапортували результати когортного дослідження Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease registry: виявилось, що тикагрелор не асоціювався зі зниженням ризику MACE [18]. У дослідженні Dutch CHANGE DAPT також не спостерігали достовірної різниці між використанням тикагрелору та клопідогрелю, але ЧКВ у ньому проводилась виключно завдяки стентам з лікарським покриттям другої генерації [12]. Аналогічні з PLATO отримані дані з реєстру SWEDENEART – пацієнти, що отримували тикагрелор при виписці зі стаціонару, в порівнянні з клопідогрелем, мали нижчу частоту композитної точки, смерті, інфаркту міокарда, або інсульту [16]. Однак, у дослідженні не враховували тривалість терапії інгібіторами P2Y₁₂ та прихильність до лікування [18]. Оптимізація антитромбоцитарних режимів після ЧКВ у пацієнтів, що перенесли ГКС є великою проблемою: Fan G. B. et al., 2019, провели великий мета-аналіз, згідно до якого тикагрелор достовірно знижував частоту виникнення серцево-судинної смерті та рестенозу стента, що відбувалось завдяки пригніченню агрегації тромбоцитів [5].

В останні десятиріччя проводились роботи, у яких призначали лікарські засоби на підставі фармакогенетики: ідентифікація генетичних мутацій асоціювалось з індивідуальними відмінностями метаболізму клопідогреля, що впливало на терапевтичну ефективність цього агенту [10,11]. Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634GC гена ВЕФР-А не вивчалась.

ВИСНОВКИ

1. Незалежними предикторами несприятливих подій у пацієнтів з ГІМеСТ є поліморфізм 634GС+634СС гена ВЕФР-А та зниження фракції викиду ЛШ <50,60%.

2. Призначення тикагрелора, в порівнянні з клопидогрелем, достовірно поліпшував перебіг післяінфарктного періоду у пацієнтів з ГІМеСТ, носіїв алелю С поліморфного G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для оцінки перебігу післяінфарктного періоду в залежності від несприятливого поліморфізму 634GС+634СС гена ВЕФР-А.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Копиця М. П., Кутя І. М., Гільва Я. В. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. № 1 (23). С. 115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115
2. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST: наказ МОЗ України № 455 від 02 липня 2014.
3. Berezin A. E. Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. J Dis Markers. 2014. Vol. 1(3). P. id1013.
4. Douvaras P., Antonatos D. G., Kekou K. et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. Cardiology. 2009. Vol. 114(1). P. 11-18.
5. Fan Z.G., Zhang W. L., Xu B. et al. Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. Drug design, development and therapy. 2019. Vol. 13. P. 719-730. doi: 10.2147 / DDDT.S196535
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009. Vol. 29(6). P. 789-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663
7. Han X., Liu L., Niu J. et al. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. International journal of clinical and experimental pathology. 2015. Vol.8(1). P. 922.
8. Jeong H. S., Kim J. H., Hong S. J. Pleiotropic Effects of Ticagrelor Beyond its Potent Antiplatelet Effects Contributing to Additional Clinical Benefits. JACC Cardiovasc Interv. 2018. Vol. 11(17). P. 1785. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.016.
9. Li L., Pan Y., Dai L. et al. Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2016. Vol. 22. P. 31-40. doi: 10.12659/MSM.895163
10. Mega J. L., Close S. L., Wiviott S. D. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. Circulation. 2009. Vol. 119(19). P. 2553-60. doi: 10.1161/Circulationaha.109.851949
11. Nicholls S. J. Using genetics to guide treatment and drug development in cardiovascular medicine: time to reveal the proof in the pudding. Cardiovascular Research. 2020. Vol. 116, Issue 2. P. e30-e32. doi: 10.1093/cvr/cvz284.
12. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D. et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet. 2012. Vol. 379. P. 1393-402. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 60324-9.
13. Petrovic D., Verhovec R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. Cardiology. 2007. Vol. 107 (4). P. 291-295.
14. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016. 37(27). P. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
15. Redfors B., Sebastian V., Angeras O. et al. Ticagrelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome — A report from SCAAR. Journal of American College of Cardiology. 2016. Vol. 68 (18 Suppl.). P. B43.
16. Sahl n A., Varenhorst C., Lagerqvist B. et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWE-DEHEART registry. Eur Heart J. 2016. Vol. 37(44). P. 3335-3342. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284.

17. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *Eur Heart J.* 2019. Vol. 40(3). P. 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
18. Turgeon R. D., Koshman S. L., Youngson E. et al. Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Internal Medicine.* 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447.
19. van der Meer P., De Boer R. A., White H. L. et al. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail.* 2005. Vol. 11(4). P. 279-84.
20. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al.; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361. P. 1045-1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
21. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley P. E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine.* 2000. Vol. 12(8). P. 1232-1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
22. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018. Vol. 39 (33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

REFERENCES

1. Kopytsa N. P., Kutya I. N., Hilova Ya. V. (2020). The Role of Mononucleotide G634c VEGF-A Gene Polymorphism in Patients with Myocardial Infarction in Acute and Remote Periods. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 1(23), 115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115
2. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST. Nakaz MOZ Ukrainy № 455 vid 02 lypnia 2014. [Unified clinical protocols of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome with ST-segment elevation" Order, 455]
3. Berezin A. E. (2014). Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. *J Dis Markers*, 1(3), id1013.
4. Douvaras P., Antonatos D. G., Kekou K., Patsilinakos S., Chouliaras G., Christou A., Andrikou A., Kanavakis E. (2009). Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology*, 114(1), 11-18.
5. Fan Z. G., Zhang W. L., Xu B., Ji J., Tian N. L., He, S. H. (2019). Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. *Drug design, development and therapy*, 13, 719.
6. Ferrara N. (2009). Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29(6), 789-91.
7. Han X., Liu L., Niu J., Yang J., Zhang Z., Zhang Z. (2015). Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(1), 922.
8. Jeong H.S., Kim J. H., Hong S. J. (2018). Pleiotropic Effects of Ticagrelor Beyond its Potent Antiplatelet Effects Contributing to Additional Clinical Benefits. *JACC Cardiovasc Interv*, 11(17), 1785. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.016.
9. Li L., Pan Y., Dai L., Liu B., Zhang D. (2016). Association of genetic polymorphisms on vascular endothelial growth factor and its receptor genes with susceptibility to coronary heart disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 31. doi: 10.12659/MSM.895163
10. Mega J.L., Close S. L., Wiviott S. D., Shen L., Hockett R. D., Brandt J. T., Walker J. R., Antman E. M., Macias W. L., Braunwald E., Sabatine M. S. (2009). Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*, 119(19), 2553-60. doi: 10.1161/Circulationaha.109.851949.
11. Nicholls S.J. (2020). Using genetics to guide treatment and drug development in cardiovascular medicine: time to reveal the proof in the pudding. *Cardiovascular Research*, 116, Issue 2, e30-e32., doi:10.1093/cvr/cvz284.
12. Palmerini T., Biondi-Zoccai G., Della Riva D., Stettler C., Sangiorgi D., D'Ascenzo F., Kimura T., Briguori C., Sabatè M., Kim H. S., De Waha A., Kedhi E., Smits P. C., Kaiser C., Sardella G., Marullo A., Kirtane A. J., Leon M. B., Stone G. W. (2012). Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 379(9824), 1393-1402. doi: 10.1016 / S0140-6736 (12) 60324-9.
13. Petrovic D., Verhovec R., Globocnik Petrovic M., Petrovic M., Osredkar J., Peterlin B. (2007). Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology*, 107 (4), 291-295.

14. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J., Coats A., Falk V., González-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
15. Redfors B., Volz S., Angeras O., Haraldsson I., Ioanes D., Odenstedt J., Jacob P., Petur R., Lotta S., Jason W., Magnus A., Per R., Albertsson P., Omerovic E. (2016). TCT-107 Ticagrelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome—A report from SCAAR. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(18 Supplement), B43.
16. Sahlén A., Varenhorst C., Lagerqvist B., Renlund H., Omerovic E., Erlinge D., Wallentin L., James S. K., Jernberg T. (2016). Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*, 37(44), 3335-3342. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284.
17. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D.; ESC Scientific Document Group. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 40(3), 237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
18. Turgeon R. D., Koshman S. L., Youngson E., Har B., Wilton S. B., James M. T., Graham M. M. (2020). Association of Ticagrelor vs Clopidogrel With Major Adverse Coronary Events in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Internal Medicine*. doi:10.1001/jamainternmed.2019.6447.
19. van der Meer P., De Boer R. A., White H. L., Van der Steege G., Hall A. S., Voors A. A., van Veldhuisen D. J. (2005). The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail*, 11(4), 279-84.
20. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A., Cannon C. P., Emanuelsson H., Held C. D., Horrow J., Steen Husted, James Sc., S., Katus H., Mahaffey, M.D K. W., Scirica B. M., et al., for the PLATO Investigators. (2009). Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 361, 1045-1057. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
21. Watson C. J., Webb N. J., Bottomley M. J., Brenchley P. E. (2000). Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 12(8), 1232-1235. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
22. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lip G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

*Резюме***ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПОСЛЕ ЧРЕЗКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.****И. Н. Кутя**

Государственное учреждение "Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины". Харьков

Цель исследования – Оценить эффективность антитромбоцитарной терапии у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ОИМэСТ) в зависимости от полиморфизма G634C(rs 2010963) гена васкулоэндотелиального фактора роста-А

Материалы и методы. К участию в исследование «случай-контроль» было привлечено 135 пациентов, средний возраст $59,21 \pm 8,92$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Исследование аллельного полиморфизма G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Уровень ВЕФР-А определяли в первые сутки заболевания и через 6 месяцев иммуноферментным методом. Больные разделены на две группы: «случай» – пациенты, которые достигли конечной точки, «контроль» – не достигли. Комбинированная конечная точка определена как: сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, возникновение/прогрессирования сердечной недостаточности, которая требовала госпитализации.

Результаты. В группе «случай» достоверно ниже была фракция выброса левого желудочка ($p=0,002$) и клиренс креатинина ($p=0,018$), показатель диастолической дисфункции E/E' выше в группе «контроль» ($p=0,007$). Частота неблагоприятных событий ассоциировалась со сниженным уровнем биомаркера ВЕФР-А и достоверно более частой встречаемостью генотипа 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($P=0,035$). На фоне назначения тикагрелора достоверно повышалась выживаемость пациентов. Логистический уни- и мультивариативный анализ показал, что независимыми предикторами неблагоприятных событий после ОИМэСТ является полиморфизм 634GC+634CC гена ВЕФР-А, фракция выброса $<50,60\%$ и назначения клопидогреля в группе полиморфного варианта гена ВЕФР-А.

Выводы. Независимыми предикторами неблагоприятных событий после ОИМэСТ являются наличие низкого уровня ВЕФР-А и его полиморфного гена 634GC+634CC, а также снижение фракция выброса ЛЖ $<50,60\%$. Назначение тикагрелора улучшает течение постинфарктного периода у пациентов с ОИМэСТ после ЧКВ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, тикагрелор, клопидогрель.

Summary

THE ANTIPLATELET THERAPEUTICAL STRATEGIES IN DEPENDANCE ON THE VEGF-A GENE G634C POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION AFTER SUCCESSFUL PCI

Inna Kutia

Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Kharkiv

The aim of the study was to evaluate the associations between the polymorphism G634C (rs 2010963) of the VEGF-A gene and the level of STEMI biomarkers with double antiplatelet therapy.

Materials and methods. 135 patients were enrolled in the case-control study, including 109 (80.7%) men and 26 (19.3%) women, the average age was 59.21 ± 8.92 years. The control group consisted of 30 healthy individuals. Primary percutaneous coronary intervention (PCI) using bare-metal coronary stent (BMS) was performed in 109 patients, 31 patients underwent systemic thrombolysis. The coronary blood flow was restored at the TIMI III level. Ultrasound examination of the heart was carried out on 3-5 days of hospitalization and after 6 months of observation. The study of the G634C allelic polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene was carried out by the method of polymerase chain reaction (PCR) in real time using the Syntol reagent kit (Russia). The level of VEGF-A was determined on the first day of the disease and after 6 months by enzyme immunoassay using reagents IBLINTERNATIONAL, GMBH, (Germany). Patients were divided into two groups: the first one was "case" group – patients who reached the end point, and the second group was "control" – did not reached. The combined endpoint was defined as: cardiovascular death, recurrent myocardial infarction, the occurrence / progression of heart failure that required hospitalization.

Results. The left ventricular ejection fraction ($p = 0.002$) and creatinine clearance ($p = 0.018$) were significantly lower in the case group, the diastolic dysfunction E/E 'was higher in the control group ($p = 0.007$). The level of VEGF-A is significantly lower in the "case" group, in this group there was a higher frequency of the 634GC + 634CC polymorphism of the VEGF-A gene ($p = 0.035$). The frequency of treatment with clopidogrel was higher in the case group ($p = 0.031$), and ticagrelor was more often prescribed in the control group ($p = 0.031$). Logistic uni-and multivariate analysis showed that independent predictors of adverse events after STEMI were polymorphism 634GC + 634CC of the VEGF-A gene, ejection fraction $<50.60\%$ and the clopidogrel antiplatelet therapy in the group of the polymorphic variant of the VEGF-A gene.

Conclusions. The presence of the 634GC + 634CC polymorphism of the VEGF-A gene, ejection fraction $<50.60\%$ and the clopidogrel treatment are independent predictors of adverse events in STEMI patients. The administration of ticagrelor against clopidogrel significantly benefit the course of the post-infarction period in patients with STEMI after successful PCI.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, G634C polymorphism (rs 2010963) VEGF-A gene, ticagrelor, clopidogrel.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 17.12.2019

STATE OF THE PLATELET HEMOSTASIS IN THE MIDDLE-AGED AND THE ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS

V. S. Pasko

State institution of science «Research and practical center of preventive and clinical medicine» State administrative department, Kyiv

СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ В ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ СЕРЕДЬНОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ

Пасько В. С.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

Резюме

Здавна відомо, що ускладнення гіпертонічної хвороби здебільшого пов'язані з порушеннями у системі згортання крові, а з віком зростає ступінь абсолютного ризику серцево-судинних подій. Ось чому, на теперішній час велика увага приділяється більш детальному вивченню механізмів тромбоутворення, як складової ускладнень гіпертонічної хвороби, через призму гемостазіологічних зрушень. Отже, на сьогодні недостатньо вивченими у хворих на гіпертонічну хворобу є регуляторні механізми ініціації тромбоутворення і участі тромбоцитарного гемостазу.

Мета – виявлення вихідного рівня показників тромбоцитарного гемостазу у хворих середнього і похилого віку на гіпертонічну хворобу II стадії.

Матеріал і методи. Для з'ясування цього питання у нашій роботі ми проводили порівняльну оцінку стану тромбоцитарного гемостазу у 63 хворих середнього (група I) та 53 похилого віку (група II) відповідно. Контрольну групу склали по 15 хворих для кожної з обстежених категорій (відповідно III група – обстежені середнього віку та IV група – обстежені похилого віку) з порівнянним статевим складом.

Висновки. Отже, у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього і похилого віку відбувається збільшення тромбоцитарної активності залежно від віку, що найбільш виразно проявляється при стимуляції адреналіном. У хворих старшої вікової групи, крім того, найбільш суттєві зміни визначаються при спонтанній та адреналін-індукованій агрегації, а саме ступеня та швидкості агрегації при спонтанній і часу максимальної агрегації при адреналін-індукованій агрегації у порівнянні з хворими середнього віку. Істотне уповільнення часу максимальної агрегації тромбоцитів, стимульованої адреналіном, в 1,6 рази ($p < 0,001$) у хворих похилого віку також підтверджує їх виражену тромбогенність і чутливість до нейрогуморальних впливів. Таким чином, виявлена нами тромбогенність плазми крові при дослідженні тромбоцитарного гемостазу в осіб похилого віку вказує на високу ймовірність розвитку тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих, і це узгоджується з даними літератури.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, тромбоцитарний гемостаз.

It has long been known that complications of essential hypertension (EH) are associated mostly with disorders of blood coagulation system [4, 14] and degree of absolute risk of cardiovascular events is growing with increas-

ing of age [10, 12, 13]. That is why much attention is paid to more detailed study of mechanisms of thrombosis as the component of complications of EH through lens of hemostatic changes at present [6]. Therefore, regulatory

mechanisms of initiation of thrombus formation and participation of platelet hemostasis are studied in hypertensive patients insufficiently today.

Situation has changed in recent years: epidemiological and experimental data have emerged to ascertain presence of prothrombotic changes in system of hemostasis in EH. Typical disorders in hemostasis system in EH are considered as a significant risk factor for thrombophilic complications [1, 2, 5, 15]. Thromboembolic conditions are observed in 56% of patients and are a direct cause of death in 49% of cases, hemorrhage – in 35% [11].

Data on importance in predicting of development of cerebral stroke and myocardial infarction of such factor of hemocoagulation as platelet dysfunction have been obtained in recent years [2, 9]. The key element in processes of atherothrombosis is platelet activation [11]. The blood platelets are the matrix for the coagulation cascade [3, 5]. Changes in a functional state of platelets, bioenergetic and plastic processes occurring in these cells are related directly to hemostasis as a whole and may indicate severity of cardiovascular damage [8]. However a functional activity of platelets is understood poorly still.

One of the components of Virkhov triad is an impaired blood composition namely the factors of platelet coagulation and activation. Imbalance of platelet-plasma hemostasis leads to development of complications in arterial hypertension (AH) [16].

Changes in functional properties of platelets in patients with EH are accompanied by release of vasoactive mediators that provoke local vasospasm and increase platelet aggregation which magnifies risk of thrombotic complications. The leading link of enhanced thrombus formation is increased platelet aggregation in AH [9]. The platelets of the patients with EH have the increased sensitivity to ADP. Dockrell M. et al. showed the positive correlation of blood pressure with potentiation by endothelin-1 of the adrenaline-induced platelet aggregation which can be considered as the manifestation of familial susceptibility to EH in their studies [13].

There are few work concerns study of platelet hemostasis in patients with AH especially in older age groups.

This article is an attempt to systematize and analyze few literary data on role of hemostasis system in pathogenesis of EH in the elderly.

The objective of the study. To identify the baseline levels of the platelet hemostasis indices in the middle-aged and the elderly hypertensive patients.

MATERIAL AND METHODS

We performed the comparative assessment of status of the platelet hemostasis in 63 middle-aged (group I) and 53 elderly patients (group II) respectively to clarify this issue in our work. Patients of the surveyed groups

were comparable in age, sex and related pathology. The control group consisted of 15 patients for every of the surveyed groups (group III the middle-aged and group IV the elderly respectively) matched with basic by age and gender. The control was presented with patients without AH who were hospitalized with diagnoses of chronic gastritis, duodenitis, cholecystitis, atherosclerotic cardiosclerosis, with angina functional class that is not above I, without cardiac arrhythmias and heart failure that is not above II A stage for Strazhesko M. D. – Vasylenko V. Kh.

The diagnosis and stage of EH was set according to the criteria of WHO and the International Society of Hypertension (2013). Patients with significant heart rhythm disorders, angina functional class that is above I, heart failure that is above II A stage for Strazhesko M. D. – Vasylenko V. Kh. were not involved in the study. Cases with symptomatic hypertension and obesity more than the second degree were also excluded.

Spontaneous and induced platelet aggregations were determined. Platelets were activated with adenosine diphosphate (ADP) (1×10^{-5} mM/L), adrenaline (1 μ g/mL) and analysed by optical aggregometry (SOLAR AP-2110). We determined and analyzed the following indices: amplitude of aggregation (AA) (%), time of maximal aggregation (TMA) (min.), slope of aggregation (SA) (%/min.).

RESULTS AND DISCUSSION

The parameters of the platelet hemostasis in the middle-aged hypertensive patients were compared with the corresponding indicators of the elderly hypertensive patients according to the stated purpose and tasks. Analyzing the obtained data of the platelet hemostasis indices in particular the spontaneous aggregation it is noteworthy that AA and SA were different significantly among the compared indicators.

So, AA was higher by 23,1% ($p < 0,05$) in the elderly and was $3,2 \pm 1,7\%$ respectively and $2,6 \pm 1,7\%$ in the middle-aged; SA – by 46,7% ($2,2 \pm 1,7\%/min.$ and $1,5 \pm 1,2\%/min.$ respectively). The acceleration of the aggregation process was detected by 46,7% ($p < 0,05$) in the elderly compared with the patients of the middle age (tab. 1).

TMA index in the middle-aged patients was 27,3% ($p < 0,05$) higher than in the control group.

We found the significant slowdown of the aggregation process in the elderly patients by 33,3% ($p < 0,05$) compared to the control values analyzing the velocity of it.

Thus, the comparison of the obtained indices of the spontaneous platelet aggregation in hypertensive patients of the different age categories established the informative content of AA in the elderly patients, which exceeded significantly the similar indicator in patients of the middle age by 23,1% ($p < 0,05$). Thereby, the aggregation process acceleration was detected by 46,7% ($p < 0,05$) in the elderly patients compared with the middle-aged patients.

The table 1

The indices of the spontaneous platelet aggregation in the middle-aged and the elderly patients ($M \pm \sigma$)

The indices	The distribution of the surveyed groups				p
	I group (n=63)	II group (n=53)	III group (n=15)	IV group (n=15)	
AA (%)	2,6±1,7	3,2±1,7	1,8±0,3	2,5±0,2	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
TMA (min.)	5,6±3,2	6,8±2,9	4,4±1,7	8,8±0,8	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
SA (%/min.)	1,5±1,2	2,2±1,7	1,1±0,2	3,3±1,3	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$

Remark: p_1 – statistical significance of difference between groups I and II, p_2 – statistical significance of difference between groups I and III, p_3 – statistical significance of difference between groups II and IV.

Analysis of the induced platelet aggregation with the different inductors in the middle-aged and the elderly hypertensive patients showed the greatest informative of TMA under the conditions of the adrenaline stimulation.

Thus, TMA was 6,4±2,9 min. in the elderly patients vs. 4,1±2,0 min. in the patients of the middle age. It was

found the significant slowdown in terms of TMA by 56,1% in the elderly relative to the middle-aged patients ($p < 0,001$) (tab. 2).

We found the significant increase in ADP-induced platelet aggregation activity in AA by 61,4% ($p < 0,01$) in the elderly hypertensive patients relative to the control group.

The table 2

The induced platelet aggregation indices in the middle-aged and the elderly patients ($M \pm \sigma$)

The indices / The inductors		The groups				p
		I group (n=63)	II group (n=53)	III group (n=15)	IV group (n=15)	
AA (%)	ADP	57,2±31,1	56,5±28,7	27,8±1,9	35,0±4,9	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,01$
	Adrenaline	29,0±17,3	35,6±32,1	35,2±2,6	42,9±5,6	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
TMA (min.)	ADP	4,3±2,1	5,0±2,4	4,7±1,0	6,9±1,4	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Adrenaline	4,1±2,0	6,4±2,9	4,9±0,2	8,2±1,8	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
SA (%/min.)	ADP	52,3±26,9	53,7±21,8	27,4±10,7	49,9±11,8	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
	Adrenaline	12,0±5,9	15,4±12,6	15,4±1,3	18,0±1,5	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Remark: p_1 – statistical significance of difference between groups I and II, p_2 – statistical significance of difference between groups I and III, p_3 – statistical significance of difference between groups II and IV.

CONCLUSIONS

Therefore, there is the increase in platelet activity depending on age in the middle-aged and the elderly hypertensive patients that is manifested by adrenaline stimulation most clearly. In addition, the most significant changes are

determined in the spontaneous and the adrenaline-induced aggregation namely in amplitude and slope of aggregation in the spontaneous and time of maximal aggregation in the adrenaline-induced aggregation in the patients of older age group compared with the middle-aged patients. The substantial deceleration of time of maximal aggregation

during the adrenaline stimulated aggregation in 1,6 times ($p < 0,001$) in the elderly patients confirms the expressed thrombogenicity and sensitiveness to neurohumoral influences too. Thus, the blood plasma thrombogenicity re-

vealed in the study of the platelet hemostasis in the elderly indicates a high probability of thrombotic complications developing in this category of the patients and this is consistent with literature [7].

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва: Ньюдиамед, 2001. 296 с.
2. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза. К.: Здоровья, 1993. 343 с.
3. Волков Г. Л., Платонова Т. Н., Савчук А. Н., Горницкая О. В., Чернышенко Т. М., Краснобрижая Е. Н. Современные представления о системе гемостаза. Киев: Наукова думка, 2005. 296 с.
4. Грицюк А. И., Амосова Е. Н., Грицюк И. А. Практическая гемостазиология. К.: Здоров'я, 1994. 256 с.
5. Дранник Г. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. К.: Здоровье, 1987. 184 с.
6. Иванов Е. П. Диагностика нарушений гемостаза. Минск: Беларусь, 1983. 223 с.
7. Коркушко О. В., Коваленко А. Н. Система свертывания крови при старении. К.: Здоровье, 1988. 216 с.
8. Крамарева В. Н., Луговской Э. В. Показатели свертывающей системы крови и противотромботические механизмы у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Український медичний часопис. 2010. № 3 (77). С. 104-106.
9. Медведев И. Н., Громнацкий Н. И. Коррекция тромбоцитарного гемостаза и снижение биологического возраста при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2005. № 8. С. 54-57.
10. Моисеев В. С., Кобалова Ж. Д. АРГУС Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. 448 с.
11. Панченко Е. П., Добровольский А. Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва: Спорт и культура, 1999. С. 12-22.
12. Приходько В. Ю. Артеріальна гіпертензія і вік: поширеність, особливості перебігу та ускладнення. Мистецтво лікування. 2006. № 7 (33). С. 23-31.
13. Репин А. Н., Сергиенко Т. Н., Карпов Р. С. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных. Системные гипертензии. 2007. № 2. С. 54-61.
14. Kesmarsky G., Marton Z., Toth K. Haemorrhological variables as risk factors of ischaemic heart diseases. Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 624-625.
15. Remková A., Remko M. The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. Physiol. Res. 2010. № 59 (1). P. 13-23.
16. Tabak O., Gelisgen R., Uzun H., Kalender B., Balci H., Curgunlu A., Simsek G., Karter Y. Hypertension and hemostatic/fibrinolytic balance disorders. Clin. Invest. Med. 2009. № 32 (6). P. 285-292.

REFERENCES

1. Barkagan Z. S., Momot A. P. (2001). Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders]. Moskva: N'yudiamed, 296.
2. Bratchik A. M. (1993). Klinicheskiye problemy fibrinoliza [Clinical problems of fibrinolysis]. K.: Zdorov'ya, 343.
3. Volkov G. L., Platonova T. N., Savchuk A. N., Gornitskaya O. V., Chernyshenko T. M., Krasnobrizhaya Ye. N. (2005). Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza [Modern ideas about hemostasis system]. Kiev: Naukova dumka, 296.
4. Gritsyuk A. I., Amosova Ye. N., Gritsyuk I. A. (1994). Prakticheskaya gemostaziologiya [Practical hemostasiology]. K.: Zdorov'ya, 256.
5. Drannik G. N., Yena Ya. M., Varetzkaya T. V. (1987). Produkty rasshchepleniya fibrina/fibrinogena pri patologicheskikh protsessakh [Fibrin/fibrinogen cleavage products in pathological processes]. K.: Zdorov'ye, 184.
6. Ivanov Ye. P. (1983). Diagnostika narusheniy gemostaza [Diagnostics of hemostatic disorders]. Minsk: Belarus', 223.
7. Korkushko O. V., Kovalenko A. N. (1988). Sistema svertyvaniya krovi pri starenii [Blood coagulation system during aging]. K.: Zdorov'ye, 216.
8. Kramareva V. N., Lugovskoy E. V. (2010). Pokazateli svertyvayushchey sistemy krovi i protivotromboticheskiye mekhanizmy u bol'nykh essentsial'noy arterial'noy gipertenziyey [Blood coagulation parameters and antithrombotic mechanisms in patients with essential ar-

- terial hypertension]. Ukrainian medical magazine, 3 (77), 104-106.
9. Medvedev I. N., Gromnatskiy N. I. (2005). Korrektsiya trombotsitarnogo gemostaza i snizheniye biologicheskogo vozrasta pri metabolicheskom sindrome [Correction of platelet hemostasis and decrease in biological age in metabolic syndrome]. Clinical medicine, 8, 54-57.
 10. Moiseyev V. S., Kobalova Zh. D. (2002). ARGUS Arterial'naya gipertoniya u lits starshikh voznastnykh grupp [Arterial hypertension in people of older age groups]. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo», 448.
 11. Panchenko Ye. P., Dobrovol'skiy A. B. (1999). Trombozy v kardiologii. Mekhanizmy razvitiya i vozmozhnosti terapii [Thrombosis in cardiology. Development mechanisms and treatment options]. Moskva: Sport i kul'tura, 12-22.
 12. Prikhod'ko V. Yu. (2006). Arterial'na gipertenziya i vik: poshirenist', osoblivosti perebigu ta uskladnennya [Arterial hypertension and age: prevalence, features and complications]. Art of healing, 7 (33), 23-31.
 13. Repin A. N., Sergienko T. N., Karpov, R. S. (2007). Lechenie arterialnoy gipertenzii u pojilyih bolnyih [Treatment of arterial hypertension in elderly patients]. Systemic hypertension, 2, 54-61.
 14. Kesmarsky G., Marton Z., Toth K. (2005). Haemorheological variables as risk factors of ischaemic heart diseases. Eur. Heart J., 26, 624-625.
 15. Remková A., Remko M. (2010). The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. Physiol. Res., 59 (1), 13-23.
 16. Tabak O., Gelisgen R., Uzun H., Kalender B., Balci H., Curgunlu A., Simsek G., Karter Y. (2009). Hypertension and hemostatic/fibrinolytic balance disorders. Clin. Invest. Med., 32 (6), 285-292.

Резюме

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Пасько В. С.

Государственное научное учреждение « Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев, Украина

Издавна известно, что осложнения гипертонической болезни в основном связаны с нарушениями в системе свертывания крови, а с возрастом возрастает степень абсолютного риска сердечно-сосудистых событий. Вот почему, в настоящее время большое внимание уделяется более детальному изучению механизмов тромбообразования, как составляющей осложнений гипертонической болезни, через призму гемостазиологических сдвигов. Итак, на сегодня недостаточно изученными у больных гипертонической болезнью являются регуляторные механизмы инициации тромбообразования и участия тромбоцитарного гемостаза.

Цель – выявление исходного уровня показателей тромбоцитарного гемостаза у больных среднего и пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии.

Материал и методы. Для выяснения этого вопроса в нашей работе мы проводили сравнительную оценку состояния тромбоцитарного гемостаза у 63 больных среднего (группа I) и 53 пожилого возраста (группа II) соответственно. Контрольную группу составили по 15 больных для каждой из обследованных категорий (соответственно III группа – обследованные среднего возраста и IV группа – обследованные пожилого возраста) с сопоставимым половым составом.

Выводы. Следовательно, у больных гипертонической болезнью II стадии среднего и пожилого возраста происходит увеличение тромбоцитарной активности в зависимости от возраста, что наиболее отчетливо проявляется при стимуляции адреналином. У больных старшей возрастной группы, кроме того, наиболее существенные изменения определяются при спонтанной и адреналин-индуцированной агрегации, а именно степени и скорости агрегации при спонтанной и времени максимальной агрегации при адреналин-индуцированной агрегации по сравнению с больными среднего возраста. Существенное замедление времени максимальной агрегации тромбоцитов, стимулированной адреналином, в 1,6 раза ($p < 0,001$) у больных пожилого возраста также подтверждает их выраженную тромбогенность и чувствительность к нейрогуморальным воздействиям. Таким образом, обнаруженная нами тромбогенность плазмы крови при исследовании тромбоцитарного гемостаза у лиц пожилого возраста указывает на высокую вероятность развития тромботических осложнений у этой категории больных, и это согласуется с данными литературы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, тромбоцитарный гемостаз.

Summary

STATE OF THE PLATELET HAEMOSTSIS IN THE THE MIDDLE-AGED AND THE ELDERLY HYPERTENSIVE PATIENTS V. S. Pasko

State institution of science «Research and practical center of preventive and clinical medicine» State administrative department, Kyiv

It has long been known that complications of essential hypertension are associated mostly with disorders of blood coagulation system and degree of absolute risk of cardiovascular events is growing with increasing of age. That is why much attention is paid to more detailed study of mechanisms of thrombosis as the component of complications of essential hypertension through lens of hemostatic changes at present. Therefore, regulatory mechanisms of initiation of thrombus formation and participation of platelet hemostasis are studied in hypertensive patients insufficiently today.

The aim of the study was to identify the baseline levels of the platelet hemostasis indices in the middle-aged and the elderly hypertensive patients.

Material and methods. We performed the comparative assessment of status of the platelet hemostasis in 63 middle-aged (group I) and 53 elderly patients (group II) respectively to clarify this issue in our work. Patients of the surveyed groups were comparable in age, sex and related pathology. The control group consisted of 15 patients for every of the surveyed groups (group III the middle-aged and group IV the elderly respectively) matched with basic by age and gender.

Conclusions. Therefore, there is the increase in platelet activity depending on age in the middle-aged and the elderly hypertensive patients that is manifested by adrenaline stimulation most clearly. In addition, the most significant changes are determined in the spontaneous and the adrenaline-induced aggregation namely in amplitude and slope of aggregation in the spontaneous and time of maximal aggregation in the adrenaline-induced aggregation in the patients of older age group compared with the middle-aged patients. The substantial deceleration of time of maximal aggregation during the adrenaline stimulated aggregation in 1,6 times ($p < 0,001$) in the elderly patients confirms the expressed thrombogenicity and sensitiveness to neurohumoral influences too. Thus, the blood plasma thrombogenicity revealed in the study of the platelet hemostasis in the elderly indicates a high probability of thrombotic complications developing in this category of the patients and this is consistent with literature.

Keywords: arterial hypertension, essential hypertension, platelet hemostasis.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції — 20.11.2019

ЦИТОКІНОВІ ЛАНКИ ІМОНУРЕГУЛЯЦІЇ ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ

В.Л. Орленко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМНУ»

Резюме

Ураження суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД) є поширеним ускладненням і пов'язано з індукцією метаболічного запалення на тлі посилення катаболічних процесів у різних структурах суглоба.

Метою нашої роботи було дослідження рівнів прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих з діабетасоційованим остеоартритом.

Матеріали та методи. Обстежено 118 пацієнтів, які були розділені на групи за типом діабету, наявністю та ступенем тяжкості діабетичної артропатії. Вміст ІЛ-1 α , ІЛ-6, рецепторів до S ІЛ-6-R, ФНП-а, остеопротегерину (розчинного рецептора до ФНП-а) в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати. Серед обстежених хворих, діабетичну артропатію діагностовано більш, ніж у 70% хворих на ЦД обох типів. У пацієнтів з діабетичною артропатією вірогідно підвищені рівні ФНП-а (при ЦД 1 типу на 44,5%, при ЦД 2 типу на 42,9%) та його розчинного рецептора – остеопротегерину (при ЦД 1 типу на 74,1%, при ЦД 2 типу на 52,9% та ІЛ-6 (при ЦД 1 типу на 52,1%, при ЦД 2 типу на 64,4%). Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості ураження суглобів і рівнем ФНП-а, остеопротегерину та ІЛ-6. Для ІЛ-1, рецепторів до S ІЛ-6-R таких змін не виявлено. Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП-а при ЦД 1 типу зростають у 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – у 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61), при підвищенні ІЛ-6 при ЦД 1 типу підвищуються в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74), при підвищеному рівні остеопротегерину зростають в 2,3 у хворих на ЦД 1 типу (OR=2,33; ДІ 1,42-3,82) та в 1,6 разів у пацієнтів з ЦД 2 типу (OR =1,55; ДІ 1,14-2,10).

Висновки. Таким чином, ФНП-а, остеопротегерин та ІЛ-6 можуть слугувати маркерами наявності і прогресування ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, цитокіни.

ВСТУП

Прогнозоване збільшення кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) та остеоартрит (ОА) забезпечує високу частоту їх коморбідного розвитку. Так, дослідження останніх років показали, що середня розповсюдженість ОА серед хворих на ЦД складає $29,5 \pm 1,2\%$, а ЦД в популяції хворих з ОА – $14,4 \pm 0,1\%$ [1,2]. Встановлено, що гіперглікемія є основним тригером деградації суглобів при ОА [3,4]. Місцеве підвищення концентрації глюкози призводить до змін хрящової тканини за рахунок збільшення кінцевих продуктів підвищеного глікозилювання (AGEs), що, у свою чергу,

стимулює хондроцити і синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори і змінювати якість субхондральної кісткової тканини. Зміни функції переносників глюкози на поверхні хондроцитів сприяє закріпленню руйнівних процесів. Крім того, гіперглікемія викликає стан слабко вираженого системного запалення, яке поглиблює перебіг ОА [5,6]. Нейротоксичність гіперглікемії призводить до нервово-м'язовій недостатності, що також обтяжує ОА, призводячи до дестабілізації суглобу [7]. Отже, ключову роль в процесі деградації хряща відіграють прозапальні цитокіни, які синтезуються і впливають на більшість клітин-мішеней, що знаходяться в суглобі,

вже на самій ранній стадії запалення. Серед багатьох представників цієї групи найбільше значення в патогенезі ОА досліджено для IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 і IL-18. Інтерлейкін-1 бета (IL-1 β) вважається одним з ключових цитокінів, що беруть участь в патогенезі ОА. Він індукуює запальні реакції і катаболічний ефект у суглобовому хрящі, субхондральній кістці, синовіальній оболонці, зв'язках та інших суглобових тканинах. Це один з 11 представників сімейства IL-1 синовіальної оболонки суглобів без клінічних ознак запалення. При ОА у пацієнтів посилюється експресія рецептору IL-1R1 на поверхні хондроцитів та фібробластоподібних синовіоцитів, а також значно підвищується локальна концентрація IL-1 β [8,9]. А от дані стосовно впливу IL-1- α на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД вкрай суперечливі [10].

ФНП- α має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення й тканинного пошкодження при ОА, стимулює синтез простагландинів, фактору активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукуює синтез інших прозапальних цитокінів (IL-1, -6, -8 та ін.). ФНП- α стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів. Біологічна дія TNF як запального цитокіну залежить від його концентрації в тканинах. При високих концентраціях TNF виступає в ролі медіатора пошкодження хрящової і кісткової тканини і розвитку системної запальної реакції [11,12].

IL-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [13]. Синтез IL-6 в тканинах ураженого суглоба зазвичай відбувається у відповідь на IL-1 β і TNF- α і в основному здійснюється хондроцитами, остеобластами, макрофагами і адипоцитами [30]. Підвищення концентрації IL-6 спостерігається як в синовіальній рідині, так і в сироватці крові і позитивно корелює з інтенсивністю пошкоджень при рентгенологічних дослідженнях [14]. Існує два підтипи рецептора IL-6R, а саме, мембранна форма mIL-6R і розчинна sIL-6R. Активність IL-6 реалізується за допомогою його високоафінного зв'язування з мембранним рецептором, який експресується на поверхні В-лімфоцитів та інших клітин, подальшого формування комплексу субодиниці gp80 IL-6R з гомодимером трансмембранної молекули gp130 та передачі сигналу всередину клітини. В результаті відбувається стимулювання металопротеаз з активацією катаболічних процесів у хрящі [15].

Структура суглоба в нормі та при патології залежить від щільно скоординованого взаємного міжклітинного зв'язку між остеобластами, що утворюють кістку і остеокластами, що руйнують кістки. Ключовий сигнальний шлях, який полегшує цю комунікацію, включає взаємодію рецепторного активатора ядерного фактора (NF) - κ B (RANK), його обов'язко-

вого партнера ліганда рецептора-активатора на остеокластах RANK Ligand (RANKL) і остеопротегерину (OPG), який належить до суперсімейства рецепторів фактору некрозу пухлини, 11b (Tnfrsf11b), інгібітор остеокластів, який діє як розчинна приманка-рецептор для RANKL. OPG, зв'язуючи RANKL, попереджує активуючий вплив останнього на RANK остеокластів, що знижує як остеокластогенез, так і резорбуючу функцію остеокластів. Останніми роками показано (Kwan TAN), що хондроцити експресують OPG, RANKL та RANKL [16]. Взаємодія між кістковою та суглобовою системою є вкрай залежною одна від одної. Є дані, що ініціальним патогенетичним чинником у розвитку остеоартриту є зміни в субхондральній кістці, а вже після розвиваються патологічні процеси в хрящі та навколосуглобових тканинах. Показано, що зниження співвідношення OPG та RANKL призводить до пошкодження як кістки, так і хряща. Ін'єкції OPG інтраартикулярно запобігають деградації хряща [17]. Але, якщо ми проаналізуємо дані стосовно рівня OPG у хворих на ЦД, вони вкрай неоднозначні. Все більше робіт з'являється, де демонструється підвищення рівня OPG у хворих на ЦД. Показано, що субхондральні кісткові остеобласти ОА людини мають аномальний рівень OPG та RANKL і, отже, змінене співвідношення OPG та RANKL, ініціює патологічні процеси в кістці та хрящі [18]. Істотна роль у патогенезі ОА належить зоні кальцинованого хряща, активація якої зв'язана з підвищенням OPG, може призводити до судинної інвазії і кальцифікації немінералізованого хряща.

Метою дослідження було дослідити рівень, IL – 1 альфа, IL – 6, рецепторів до S IL – 6-R, ФНП альфа, OPG у хворих з діабетичною артропатією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяло участь 118 пацієнтів (39 чоловіків та 79 жінок). Хворі були розподілені на групи, в залежності від типу ЦД, наявності та тяжкості діабетичної артропатії. З них, у 61 пацієнта був ЦД 1 типу (23 чоловіка та 38 жінок), у 57 – ЦД 2 типу (16 чоловіків та 41 жінка). Жінки переважали у обох групах ($p < 0,05$), проте відмінності між групами з ЦД за статтю несуттєві ($\chi^2=1,2$; $p=0,26$). Артропатія була діагностована у 90 (77,2%) хворих, відсутня – у 28 (22,8%). Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою А. Rosenbloom. Вміст IL-6, ФНП- α , IL – 1 α , S IL – 6-R, OPG у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів фірми «Diacclone» (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003. У роботі наведені статистичні показники середніх величин

(що позначаються як M), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у різних досліджуваних групах застосовувався t-критерій Стюдента. Різниця в отриманих результатах вважалась статистично достовірною при величині показника $p \leq 0,05$. Для аналізу даних також були використані кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантна статистика.

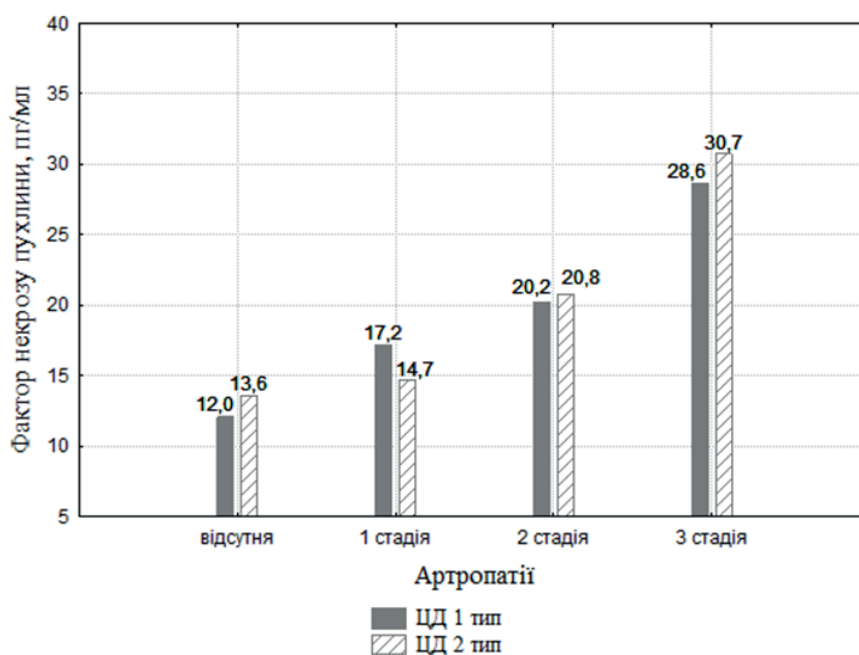
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявляється у $75,4 \pm 5,5\%$ хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у $77,2 \pm 5,6\%$ ($t=0,23$; $p > 0,1$). Шанси на розвиток артропатії у чоловіків та жінок також рівні у хворих на ЦД як 1, так і 2 типів ($OR=2,91$; $DI=0,80-10,68$, $p=0,106$; $OR=1,14$; $DI=0,34-3,75$, $p=0,833$) відповідно.

У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП (рис. 1) при наявності артропатії вищий на $44,5\%$, ніж при її відсутності ($t=5,2$; $p < 0,001$). При ЦД 2 типу – на $42,9\%$ ($t=7,2$; $p < 0,001$). При ЦД 1 типу

встановлено відмінності середніх значень показника ФНП у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії ($t=3,1$; $p < 0,01$) та при 2-й і 3-й стадіях ($t=2,4$; $p < 0,05$). Між рівнями ФНП при 1-й та 2-й стадії достовірних відмінностей не виявлено ($t=1,7$; $p=0,10$). При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника ФНП у пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадіями ($t=3,6$; $p < 0,01$) та з 2-ю і 3-ю стадіями ($t=4,4$; $p < 0,001$). Між рівнями ФНП при відсутності артропатії та 1-й стадії достовірних відмінностей не виявлено ($t=0,96$; $p = 0,36$).

Логіт-регресійні моделі із залежною змінною ФНП та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу ($\chi^2=27,2$; $p < 0,001$), так і для групи хворих з ЦД 2 типу ($\chi^2=26,8$; $p < 0,001$). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила $53,3\%$, специфічність – $93,0\%$. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу склали $76,9\%$ та $90,5\%$. Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП при ЦД 1 типу зростають у $1,7$ ($OR=1,70$; $DI 1,19-2,44$) разів, при ЦД 2 типу – у $1,8$ разів ($OR=1,78$; $DI 1,21-1,2,61$).

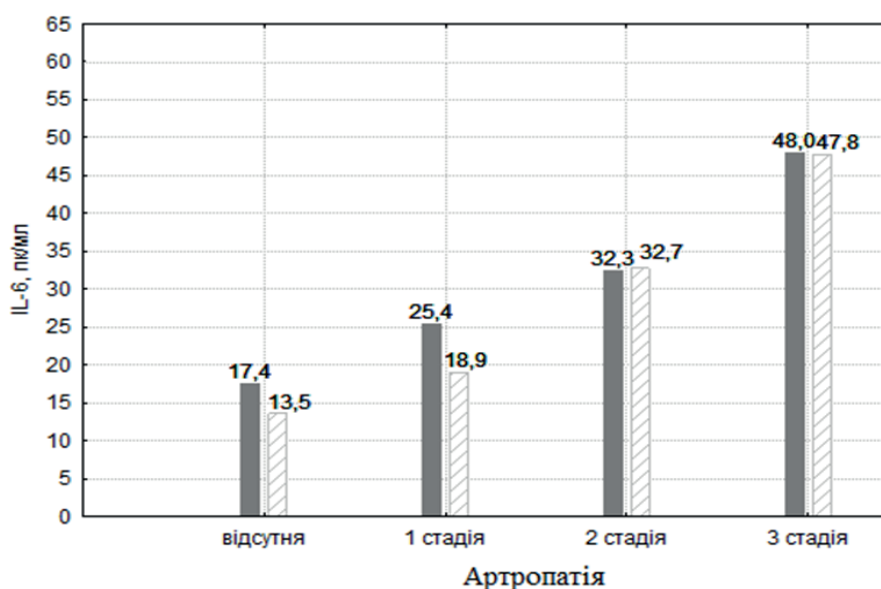


ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	15	артропатія відсутня	12,05	1,61	8,85	15,24
	12	1 стадія	17,16	1,80	13,59	20,73
	19	2 стадія	20,21	1,43	17,37	23,05
	12	3 стадія	28,63	1,80	25,05	32,20
2 тип	13	артропатія відсутня	13,59	1,73	10,16	17,02
	7	1 стадія	14,70	2,36	10,02	19,38
	18	2 стадія	20,78	1,47	17,86	23,69
	17	3 стадія	30,72	1,51	27,72	33,72

Рисунок 1. Розподіл середнього рівня ФНП за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пг/мл.

Встановлено відмінності середнього рівня показника ІЛ-6 в залежності від стадії артропатії ($F=28,2$; $p < 0,001$) (рис. 2). У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ІЛ-6 при наявності артропатії вищий на 52,1%, ніж при її відсутності ($t=5,6$; $p < 0,001$). При ЦД 2 типу – на 64,4% ($t=7,3$; $p < 0,001$). При ЦД 1 типу встановлено відмінності середніх значень показника ІЛ-6 у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії ($t=3,4$;

$p < 0,05$) та при 1-й і 3-й стадіях ($t=2,8$; $p < 0,05$). Між рівнями ІЛ-6 при 1-й та 2-й, а також при 2-й та 3-й стадіях достовірних відмінностей не виявлено ($t=1,8$; $p = 0,07$ та $t=1,9$; $p = 0,08$). При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника ІЛ-6 у пацієнтів без артропатії та з 1-ю стадією ($t=2,6$; $p < 0,05$), з 1-ю та 2-ю стадіями ($t=3,9$; $p < 0,01$) та з 2-ю і 3-ю стадіями ($t=3,4$; $p < 0,01$).



ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	10	артропатія відсутня	17,44	3,95	9,57	25,31
	6	1 стадія	25,43	5,10	15,27	35,60
	15	2 стадія	32,33	3,23	25,90	38,76
	11	3 стадія	47,98	3,77	40,47	55,48
2 тип	13	артропатія відсутня	13,54	3,47	6,64	20,45
	4	1 стадія	18,93	6,25	6,48	31,37
	11	2 стадія	32,73	3,77	25,22	40,23
	14	3 стадія	47,76	3,34	41,10	54,41

Рисунок 2. Розподіл середнього рівня ІЛ-6 за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пг/мл

Логіт-регресійні моделі з залежною змінною ІЛ-6 та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є також статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу ($\chi^2=23,2$; $p < 0,001$), так і для групи хворих з ЦД 2 типу ($\chi^2=29,6$; $p < 0,001$). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила 70,0%, специфічність – 90,6%. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу склали 92,3% та 86,2%.

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ІЛ-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – у 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74). Достовірних логіт-регресійних моделей з показниками ІЛ-1 ІЛ-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати

не вдалось ($p > 0,2$). Встановлено відмінності середнього рівня показника ФНП в залежності від стадії артропатії ($F=37,3$; $p < 0,001$).

Для показників ІЛ-1а та ІЛ-6 R відмінностей середніх значень при різних стадіях артропатії не виявлено ($p > 0,4$).

Встановлено достовірні ($F=20,2$; $p < 0,001$) відмінності середнього рівня остеопротегерину, у залежності від стадії артропатії (рис. 3). Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені для груп відсутня/наявна артропатія ($t=6,6$; $p < 0,001$) з відповідними рівнями $8,7 \pm 2,7$ та $23,9 \pm 2,2$ пг/мл. При наявності артропатії встановлено відмінності між середніми рівнями показника при артропатіях 1-ї та 2-ї стадії ($t=4,9$; $p < 0,001$), 2-ї та 3-ї стадії ($t=3,5$; $p = 0,002$). Між групами

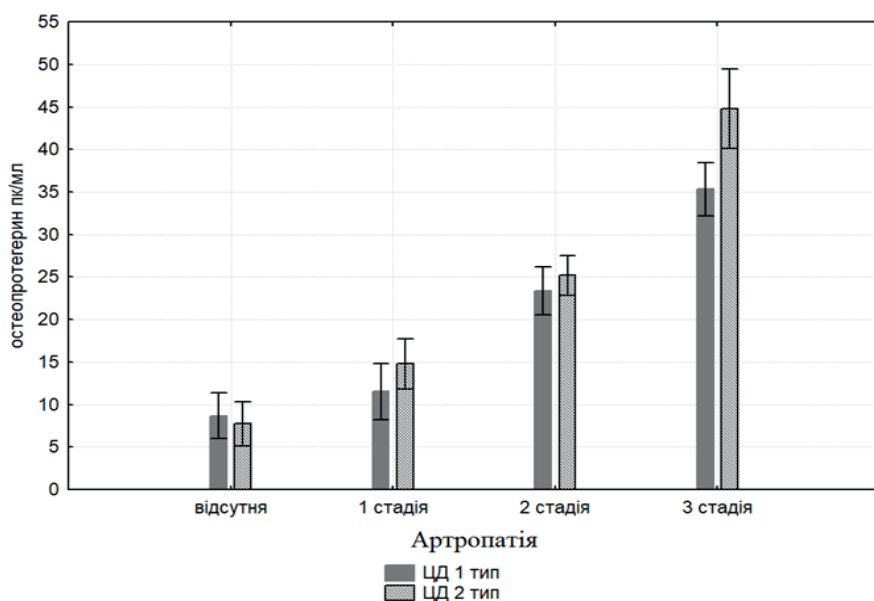
з відсутністю артропатії та 1 стадією достовірних відмінностей не визначено ($t=1,9$; $p=0,07$). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу також визначено, що середнє значення остеопротегерину вище у пацієнтів з артропатіями, ніж без них ($t=5,1$; $p<0,001$) з відповідними рівнями $24,4\pm 2,9$ та $7,7\pm 2,6$ пк/мл. Встановлено зростання рівня остеопротегерину з підвищенням стадії артропатії ($F=13,1$; $p<0,001$). У пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2 типу середні значення показника «остеопротегерин» складають відповідно $14,3\pm 1,4$ та $6,4\pm 0,3$ ($t=5,4$; $p<0,001$). Більш детальний аналіз показав статистично достовірні відмінності середніх значень остеопротегерину при відсутності та 1-й стадії артропатії ($t=3,6$; $p=0,002$), при 1-й та 2-й стадіях артропатії ($t=2,2$; $p=0,038$), а також при 2-й та 3-й ($t=2,2$; $p=0,046$).

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегерину у 1,45 разів ($OR=1,45$; ДІ 1,07-1,96). Модель достовірна ($\chi^2=24,2$; $p<0,001$). Чутливість моделі складає 83,3%, специфічність – 85,7%.

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину (рис. 3) у 1,49 разів ($OR=1,49$; ДІ 1,16-1,91). Модель достовірна ($\chi^2=27,9$;

$p<0,001$). Чутливість моделі складає 84,6%, специфічність – 96,7%. Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 разів ($OR=1,45$; ДІ 1,07-1,96). Модель достовірна ($\chi^2=24,2$; $p<0,001$). Чутливість моделі складає 83,3%, специфічність – 85,7%. Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину в 1,49 разів ($OR=1,49$; ДІ 1,16-1,91). Модель достовірна ($\chi^2=27,9$; $p<0,001$). Чутливість моделі складає 84,6%, специфічність – 96,7%.

Вивчення розподілу пацієнтів за градаціями показника остеопротегерин та наявністю/відсутністю артропатії дозволило визначити відмінності між групами як у пацієнтів з ЦД 1 типу ($\chi^2=15,5$; $p<0,001$), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($\chi^2=6,0$; $p<0,05$). Так, серед пацієнтів з ЦД 1 типу рівень остеопротегерину підвищений у всіх пацієнтів з наявною артропатією, поряд з цим у групі з нормальним рівнем цього гормону артропатія наявна тільки у $42,9\pm 10,8\%$ пацієнтів ($t=5,2$; $p<0,001$). Серед пацієнтів з ЦД 2 типу при нормальному рівні остеопротегерину частка пацієнтів з артропатією становить $60,0\pm 8,3\%$, при підвищеному – $92,9\pm 6,9\%$ ($t=3,0$; $p<0,01$).



ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка	-95,00%	+95,00%
1 тип	12	артропатія відсутня	8,65	2,69	3,29	14,01
	8	1 стадія	11,54	3,29	4,98	18,10
	11	2 стадія	23,40	2,81	17,81	29,00
	9	3 стадія	35,33	3,11	29,14	41,51
2 тип	13	артропатія відсутня	7,74	2,58	2,59	12,89
	10	1 стадія	14,81	2,95	8,94	20,68
	16	2 стадія	25,22	2,33	20,58	29,86
	4	3 стадія	44,79	4,66	35,51	54,07

Рисунок 3. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегерину при цукровому діабеті 2 типу

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні остеопротегерину у 2,3 рази вищий, ніж при нормальному рівні ($RR=2,33$; ДІ 1,42-3,82; $p<0,001$). Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу при підвищеному рівні остеопротегерину у 1,6 разів вищий, ніж при нормальному рівні ($OR=1,55$; ДІ 1,14-2,10; $p<0,01$). Встановлено кореляційний зв'язок між градаціями показника «остеопротегерин» та стадіями артропатії як у пацієнтів з ЦД 1 типу ($r=0,87$; $p<0,001$), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($r=0,47$; $p<0,001$).

Таким чином, розвиток ураження суглобів у хворих на ЦД обох типів супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів. Найбільш чутливими для хворих на ЦД з ураженнями суглобів виявилися IL-6, ФНПа, OPG. Отримані нами результати підтверджені в багатьох дослідженнях. Адже саме ці цитокіни найчастіше згадуються як індуктори неспецифічного запалення та стимулятори синтезу інших інтерлейкінів, які сприяють катаболізму хряща через синтез металопротеаз, індукції оксидативного стресу та апоптозу хондроцитів. Але слід відмітити, що OPG це достатньо новий фактор, який впливає на хрящову тканину. Недавні дослідження показали, що субхондральні зміни кістки при ОА тісно пов'язані з деградацією хряща, і що OPG / RANKL також залучені у процес ураження суглобу [17]. Результати останніх років показують, що остеобласти субхондральної кістки людини при ОА мають аномальні рівні OPG і RANKL і, отже, змінене співвідношення OPG і RANKL [18]. В цілому, ОА може починатися із змін в субхондральній кістці, і саме OPG, який ми можемо визначити в клінічній практиці, є найбільш чутливим маркером цих змін

ВИСНОВКИ

1. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у $75,4\pm 5,5\%$ хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у $77,2\pm 5,6\%$ ($t=0,23$; $p>0,1$). Встановлено, що шанси на розвиток артропатії рівні як у жінок, так і у чоловіків, хворих на ЦД 1 та 2 типу.

2. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП при наявності артропатії вищий на 44,5%, ніж при її відсутності ($t=5,2$; $p<0,001$). При ЦД 2 типу – на 42,9% ($t=7,2$; $p<0,001$). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП при ЦД 1 типу зростають в 1,7 ($OR=1,70$; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – в 1,8 разів ($OR=1,78$; ДІ 1,21-1,2,61).

3. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1%, ніж при її відсутності ($t=5,6$; $p<0,001$). При ЦД 2 типу – на 64,4% ($t=7,3$; $p<0,001$). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають у 1,5 ($OR=1,47$; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – у 1,3 рази ($OR=1,34$; ДІ 1,03-1,74).

4. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень OPG при наявності артропатії вищий на 27,7%, ніж при її відсутності ($t=6,6$; $p<0,001$). При ЦД 2 типу – на 31,7% ($t=5,1$; $p<0,001$). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника при підвищеному рівні остеопротегерину зростають у 2,3 рази у хворих на ЦД 1 типу ($OR=2,33$; ДІ 1,42-3,82) та в 1,6 разів у пацієнтів з ЦД 2 типу ($OR=1,55$; ДІ 1,14-2,10).

5. Таким чином, можна виділити основні прозапальні цитокіни, а саме, ФНП -альфа та IL-6 та OPG які, можуть бути маркерами наявності та прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет.

Конфлікт інтересів. Автор підтверджує відсутність конфліктів інтересів.

Інформація про фінансування. Надані рукописи роботи виконані за рахунок державного фінансування в межах НДР.

Дотримання етичних норм. Автор слідує нормам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, а також Міждисциплінарним нормам та керуючим положенням, що стосуються використання тварин в дослідженнях, тестуваннях та освітніх потребах, які опубліковані відповідним комітетом, що займається дослідженнями на тваринах при Академії наук в м. Нью-Йорк. Надані рукописи роботи стосуються пацієнтів та підготовлені у відповідності з етичними нормами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dong Q., Degree B., Liu H., Yang D., Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis Medicine (Baltimore). 2017. 96(18): e6627. doi: 1097/MD.00000000000006627
2. Shikhman A. R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J. Immunol. 2001. 167. 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
3. Williams M. F., London D. A., Husni E. M., Naveen S., Kashyap S. R. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. J. Diabetes Complications. 2016. 30(5). 944-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.

4. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013. 36(2). 403-09. doi: 10.2337/dc12-0924
5. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis," *R.M.D. Open*. 2015. 1(1): e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
6. Ширинский И. В., Калиновская Н. Ю., Ширинский В. С. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита. *Медицинская иммунология*. 2015. 17. 87-92. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92
7. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011. 70. 1354-56. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
8. Rosa S. C., Rufino A. T, Judas F., Tenreiro C., Lopes M. C., Mendes A. F. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011. 19. 719-27. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.004
9. Shikhman A. R, Brinson D. C, Valbracht J., Lotz M. K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*. 2001. 167(12). 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
10. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J. Orthop*. 2015. 6(1). 95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
11. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J. P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2011. 7(1). 33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196.
12. Goldring M., Otero B. M. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Opin Rheumatol*. 2011. 23(5). 471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
13. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J. P., Boileau C., Lajeunesse D., Duval N., Martel-Pelletier J. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009. 48(12). 1482-1490. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
14. Tat S.K., Pelletier J. P., Velasco C. R., Padrines M., Martel-Pelletier J. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? *Keio J. Med*. 2009. 58(1). 29-40. doi: 10.2302/kjm.58.29
15. Shimizu S., Asou Y., Itoh S., Chung U.I, Kawaguchi H., Shinomiya K., Muneta T. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007. 56(10). 3358-65. doi: 10.1002/art.22941
16. Раймуев К. В., Ищенко А. М., Малышев М. Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2018. 10(3). 19-27. doi: 10.17816/mechnikov201810319-27
17. Zonova E. V., Lykov A. P., Trifonova E. P., Sazonova O. V. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. *Integr. Mol. Med*. 2016. 3(3). 649-653. doi: 10.15761/IMM.1000217

REFERENCES

1. Dong Q., Degree B., Liu H., Yang D., Zhang Y. (2017). Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity? A systematic review and meta-analysis *Medicine (Baltimore)*, 96 (18), e6627. doi: 10.1097/MD.00000000000006627
2. Shikhman A.R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K. (2001). Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J. Immunol*, 167, 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
3. Williams M. F., London D. A., Husni E. M., Naveethan S., Kashyap S. R. (2016). Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*, 30 (5), 944-50. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.
4. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. (2013). Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study *Diabetes Care*, 36(2), 403-09. doi: 10.2337/dc12-0924
5. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis," *R.M.D. Open*, 1(1): e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
6. Shirinskij I.V., Kalinovskaya N. Yu., Shirinskij V.S (2015) Kliniko-immunologicheskaya harakteristika diabet-associirovannogo osteoartrita [Clinical and immunological characteristics of diabetes-associated osteoarthritis]. *Meditinskaya Immunologiya*, 17, 87-92. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92
7. Berenbaum F. (2011). Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis.*, 70, 1354-56. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
8. Rosa S.C., Rufino A.T, Judas F., Tenreiro C., Lopes M. C., Mendes A. F. (2011). Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19, 719-27. doi: 10.1016/j.joca.2011.02.004

9. Shikhman A.R, Brinson D.C, Valbracht J, Lotz M. K. (2001). Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol*, 67(12), 7001-08. doi: 10.4049/jimmunol.167.12.7001
10. Mabey T., Honsawek S. (2015). Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis *World J. Orthop*, 6(1), 95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
11. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J. P., Fahmi H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*, 7(1), 33-42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196.
12. Goldring M., Otero B. M. (2011). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines *Curr Opin Rheumatol*, 23(5), 471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1
13. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J. P., Boileau C., Lajeunesse D., Duval N., Martel-Pelletier J. (2009). Modulation of OPG, RANK and RANKL by human chondrocytes and their implication during osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 48(12), 1482-1490. doi: 10.1093/rheumatology/kep300.
14. Tat S.K., Pelletier J. P., Velasco C. R., Padrines M., Martel-Pelletier J. (2009). New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? *Keio J Med*, 58(1), 29-40.
15. Shimizu S., Asou Y., Itoh S., Chung U.I., Kawaguchi H., Shinomiya K., Muneta T. (2007). Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 56(10), 3358-65. doi: 10.1002/art.22941
16. Rajmuev K.V., Ishenko A. M., Malyshev M. E. (2018). Provospalitelnye i protivovospalitelnye citokiny v patogeneze osteoartrita [Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis] *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*, 10(3), 19-27. doi: 10.17816/
17. Zonova E. V., Lykov A. P., Trifonova E. P., Sazonova O. V. (2016). Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. *Integr Mol. Med*, 3(3), 649-653. doi: 10.15761/IMM.1000217

Резюме

ЦИТОКИНОВЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ ДИАБЕТАССОЦИИРОВАННЫХ ОСТЕОАРТРИТОВ

В. Л. Орленко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМНУ»

Поражение суставов у больных сахарным диабетом (СД) является распространенным осложнением и связано с индукцией метаболического воспаления на фоне усиления катаболических процессов в различных структурах сустава.

Целью нашей работы было исследование уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с диабетассоциированным остеоартритом.

Материалы и методы. Обследовано 118 пациентов, которые были разделены на группы по типу диабета, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Содержание IL-1 α , IL-6, рецепторов S IL-6-R, ФНО- α , остеопротегерина (растворимого рецептора к ФНО- α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Среди обследованных больных диабетическую артропатию диагностировано более чем у 70% больных СД обоих типов. У пациентов с диабетической артропатией достоверно повышены уровни ФНО- α (при СД 1 типа на 44,5%, при СД 2 типа на 42,9%) и его растворимого рецептора – остеопротегерина (при СД 1 типа на 74,1%, при СД 2 типа на 52,9%, а также IL-6 (при СД 1 типа на 52,1%, при СД 2 типа на 64,4%). Наблюдается прямая корреляционная связь между степенью тяжести поражения суставов и уровнем ФНО- α , остеопротегерином и IL-6. Для IL-1, рецепторов S IL-6-R таких изменений не выявлено. Шансы на выявление артропатии при повышении уровня показателя ФНО- α при СД 1 типа растут в 1,7 (OR = 1,70; ДИ 1,19-2,44) раз, при СД 2 типа – в 1,8 раза (OR = 1,78; ДИ 1,21-2,61), при повышении IL-6 при СД 1 типа повышаются в 1,5 (OR = 1,47; ДИ 1,08-1,98) раз, при СД 2 типа – в 1,3 раза (OR = 1,34; ДИ 1,03-1,74), при повышенном уровне остеопротегерина диабетическая артропатия встречается в 2,3 раза чаще у больных СД 1 типа (OR=2,33; ДИ 1,42-3,82) и в 1,6 раза у пациентов с СД 2 типа (ШР = 1,55; ДИ 1,14-2,10).

Выводы. Таким образом, ФНО- α , остеопротегерин и IL-6 могут служить маркерами наличия и прогрессирования поражения суставов у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, цитокины.

Summary

CYTOKINE UNITS OF IMMUNOREGULATION OF DIABETIC-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS

V. L. Orlenko

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine »

Joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) is a common complication and is associated with the induction of metabolic inflammation against the background of increased catabolic processes in various joint structures.

The aim of our study was a study of the levels of proinflammatory cytokines in the serum of patients with diabetes-associated osteoarthritis.

Materials and methods. We examined 118 patients, who were divided into groups according to the type of diabetes, the presence and severity of diabetic arthropathy. The content of IL-1 α , IL-6, S IL-6-R receptors, TNF- α , osteoprotegerin (soluble TNF- α receptor) in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Among the examined patients, diabetic arthropathy was diagnosed in more than 70% of patients with diabetes of both types. In patients with diabetic arthropathy, levels of TNF- α (44.5% in type 1 diabetes, 42.9% in type 2 diabetes) and its soluble osteoprotegerin receptor (74.1% in type 1 diabetes) were significantly increased. Type 2 diabetes by 52.9%, as well as IL-6 (with type 1 diabetes by 52.1%, with type 2 diabetes by 64.4%) There is a direct correlation between the severity of joint damage and the level of TNF- α , osteoprotegerin and IL-6. For IL-1, S IL-6-R receptors such changes were not detected. The chances of detecting arthropathy with increasing levels of TNF- α in type 1 diabetes increase by 1.7 (OR = 1, 70; DI 1,19-2,44) times, at D2 type – 1.8 times (OR = 1.78; DI 1.21-1.2.61), with an increase in IL-6 in type 1 diabetes increase by 1.5 (OR = 1.47; DI 1.08-1.98) times, with type 2 diabetes – 1.3 times (OR = 1.34; DI 1.03-1.74), with elevated levels of osteoprotegerin diabetic arthropathy is 2.3 times more common in patients with type 1 diabetes (OR = 2.33; DI 1.42-3.82) and 1.6 times in patients with type 2 diabetes (SHR = 1.55; DI 1.14-2.10).

Conclusions. Thus, TNF- α , osteoprotegerin, and IL-6 may serve as markers of the presence and progression of joint damage in patients with diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, cytokines

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 21.01.2020

УДК 616.832-008.818
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.10)

ФОРМУВАННЯ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗІ ХРЕБТА

М. В. Квасніцький

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

Резюме

Розглядаються етіологічні фактори дегенеративно-дистрофічних змін у хребті, патогенез їх розвитку у світлі багатовекторності причин та механізмів розвитку. Наведений каскад біохімічних та структурних змін, де ключовим є пошкодження пульпозного ядра – пускового механізму в розвитку остеохондрозу хребта. Аналізуються головні патогенетичні чинники при усіх цих процесах – компресійні, рефлексорні, хімічні, а також фактори ризику розвитку дегенеративно-дистрофічних змін. Велику роль в розвитку остеохондрозу хребта відіграє вроджена слабкість сполучної тканини внаслідок порушення синтезу колагену, що призводить до змін колагенових волокон фіброзного кільця, в ньому виникають тріщини та розриви. Під впливом різних факторів (спадковий, механічний, гормональний, судинний та інші) проходить деполімеризація кислих мукополісахаридів, протеїнів, гіалуронової кислоти пульпозного ядра міжхребцевого диску, що веде до дегідратації диску та втрати ним амортизаційних властивостей. Патологічний процес при остеохондрозі хребта розпочинається з міжхребцевого диску, звідки розповсюджується на інші структури хребта. В патогенезі вертеброгенної радикулопатії важливу роль відіграють біологічно активні продукти деполімеризації протегліканів пульпозного ядра, а також аутоімунна запальна реакція, яка викликається фрагментами пульпозного ядра, що випали в периневральний та епідуральний простір. Таким чином, джерелом болю при остеохондрозі хребта є подразнення власне больових рецепторів, компресія нервових корінців та нервових закінчень, набряк нервових закінчень та міжхребцевого диску, хімічний запальний фактор. А основні механізми, що формують патологічний процес – аутоімунні процеси, запалення, злукові процеси, компресія та ішемія. Вони тісно пов'язані між собою і складають замкнуте порочне коло в стійкості больового синдрому при остеохондрозі хребта, де провідним патогенетичним чинником є набряк нервового закінчення чи корінця. Саме тому кортикостероїди, введені епідурально, мають позитивний результат, блокуючи рецептори уражених хребетних сегментів, а також через дію в зоні диско-радикулярного конфлікту, призводять до зниження чи ліквідації запальної реакції, яка відіграє ключову роль у формуванні больового синдрому.

Ключові слова: остеохондроз хребта, больові синдроми, патогенез.

Дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта є одними з найбільш розповсюджених в сучасному суспільстві. Це найбільш часта причина непрацездатності в осіб молодших 45 років. Термін дегенеративно-дистрофічне ураження хребта включає в себе остеохондроз міжхребцевого диску (у вузькому розумінні терміну), грижу міжхребцевого диску, деформуючий спондилоз, спондилоартроз, та ускладнення остеохондрозу – стеноз хребтового каналу, спондилолітез. Велику роль в розвитку остеохондрозу відіграє вроджена слабкість сполучної тканини внаслідок порушення

синтезу колагену, що призводить до змін колагенових волокон фіброзного кільця, в ньому виникають тріщини та розриви. Під впливом різних факторів (спадковий, механічний, гормональний, судинний та інші) проходить деполімеризація кислих мукополісахаридів, протеїнів, гіалуронової кислоти пульпозного ядра міжхребцевого диску, що веде до дегідратації диску та втраті ним амортизаційних властивостей. У фіброзному кільці переплетення волокон стає більш складним, а самі волокна – менш еластичними, рихлими та набухають [2, 15, 17, 20]. Пошкодження пульпозного

ядра — первинна ланка, пусковий механізм в розвитку остеохондрозу [5, 18]. Без патології диску немає остеохондрозу. Патологічний процес при остеохондрозі розпочинається з міжхребцевого диска, звідки розповсюджується на інші структури хребта [17, 20, 22]. У патогенезі вертеброгенної радикулопатії важливу роль відіграють біологічно активні продукти деполімеризації протегліканив пульпозного ядра [30], а також аутоімунна запальна реакція, яка викликається фрагментами пульпозного ядра, що випали в периневральний та епідуральний простір [30]. З точки зору аутоімунної теорії, причина дегенеративно-дистрофічних змін у тканинах, що контактують з ураженим диском (корінець спинномозкового нерва, задня повздожня та жовта зв'язки, епідуральна клітковина) полягає у аутоімунному походженні реактивного рубцево-злуккового процесу. Колаген II типу, що входить в склад пульпозного ядра в нормі ізольований від імунної системи організму, а при розриві диску, контактуючи з переліченими тканинами, викликає утворення на них імунних комплексів, що і спричиняє дистрофію прилеглих тканин [1, 9, 14].

Основою болю у нижній частині спини є порушення в різних анатомічних структурах хребетно-рухового сегмента: міжхребцевого диска, задньої поздовжньої зв'язки, епідуральних судин, спинномозкових нервів, оболонок спинного мозку, дуговід-росткових суглобів, м'язів, кісток і зв'язок. Іннервація перерахованих структур здійснюється за рахунок зворотної (нерв Люшка) та задньої гілок спинномозкового нерва, що несуть інформацію, яка в подальшому розповсюджується по чутливій порції нервового корінця у центробіжному напрямку. З погляду сучасної патогенетичної класифікації болю, що враховує провідні механізми формування, біль у нижній частині спини необхідно віднести до змішаної. Центральна частина міжхребцевого диска містить велику кількість ферменту фосфоліпази A_2 (ФЛА2), яка бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти, в результаті чого утворюються такі медіатори болю, як простагландини і лейкотрієни. Взаємодіючи з ноцицепторами фіброзного кільця міжхребцевого диска, задньої поздовжньої зв'язки, твердої мозкової оболонки, вони забезпечують ноцицептивний компонент болю у нижній частині спини. Окрім того, в результаті защемлення корінця із сенсорних волокон, які оточують задній ріг спинного мозку, можуть вивільнятися нейрогенні медіатори болю, такі як субстанція Р, вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП) і пептид, який регулює кальцитоніновий геном, що і викликає формування нейропатичного компонента болю в нижній частині спини [35]. Змішаний характер больового синдрому, недостатня ефективність зняття його в гострий період можуть вважатися основними факторами хронізації больового синдрому [36]. Таким чином, важливо враховувати патофізіологічні механізми розвитку болю,

максимально ефективно позбавляти хворих больових синдромів на ранніх стадіях хвороби, знижуючи ймовірність переходу болю в нижній частині спини у хронічну форму.

Існує низка теорій, що пояснюють причину виникнення дистрофічних змін у міжхребцевому диску: інволюційна, гормональна, аутоімунна, травматична, аномалійна, дегенеративного каскаду та інформаційно-структурна. На думку прибічників гормональної теорії виникнення остеохондрозу хребта, спочатку з'являються гормональні порушення, згодом — дистрофічні зміни в організмі, потім задіюються міжхребцеві диски. Згідно з інформаційно-структурною теорією болю [37], основою патогенезу дорсалгій є формування однієї чи кількох ноціогенних структур. Деякі механізми цього формування при хронізації поперекового болю пояснює теорія дегенеративного каскаду: в міжхребцевому диску головна механічна роль відводиться двом великим макромолекулярним компонентам — агрекановим ланцюгам, що складають більшість протегліканив диска та колагенових волокон I та II типів. Із наростанням дегенеративних змін унаслідок проникнення чинника росту збільшується кількість нервів і судин, переважно в ділянці тріщин і щілин. Проліферація клітин призводить до утворення кластерів, особливо в ядрі. Поруч із проліферацією збільшується кількість загинувших клітин із явищами некрозу й апоптозу. Найбільші біохімічні зміни в дегенеративно зміненому диску пов'язані із втратою протегліканив і зменшенням глюкозаміногліканив. Дуже важливою є втрата колагенових волокон, що пов'язана з підвищенням ферментативної активності й більшою денатурацією волокон II типу. Збільшується вміст фібронектину та його фрагментація з наростанням дегенерації диска. Фрагменти фібронектину пригнічують синтез агреканів, збільшується утворення матриксу металопротеїнази та агрекінази. Втрата протегліканив і дезорганізація матриксу призводять до другого важливого наслідку — порушення здібності до оптимального розподілу напруження. Навантаження й напруга, що виникають, розподіляються дещо інакше у кінцевій пластинці та фіброзному кільці. Виникають зони, де внутрішньотканинні напруження й тиснення перебільшують певні значення, збуджуючи А-дельта рецептори. Створюються умови для формування ноціогенної структури. В нормальних умовах міжхребцевий диск є не васкуляризованою та не іннервованою структурою. А розвиток дегенеративного каскаду робить міжхребцевий диск васкуляризованим та іннервованим, тобто перетворюється в ноціогенну структуру. Дегенеративний процес, що розпочався в міжхребцевому диску, переходить на тіла хребців, міжхребцеві суглоби та увесь зв'язковий апарат [28, 31].

Роль механічного фактору та передчасної інволюції тканини диску, як складових частин травматич-

ної теорії остеохондрозу, визнана більшістю дослідників проблеми. Здебільшого гострий біль в нижній частині спини зумовлений механічним фактором у результаті травми (спортивної, побутової, дорожньо-транспортної), підвищеного навантаження на кістки і м'язи спини чи як наслідок дегенеративних змін (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2003). У зв'язку з цим, на сьогодні основною концептуальною моделлю розвитку болю в нижній частині спини, яку пропонує Міжнародна асоціація з вивчення болю (International Association for the Study of Pain – IASP) та підтримує більшість дослідників і клініцистів, є модель дисфункції кінцевого органу (End-Organ Dysfunction Model – EODM), згідно з якою біль у нижній частині спини спричинений структурними порушеннями в поперековій ділянці хребта у результаті комбінованої дії травми та дегенеративних змін. Часто біль у нижній частині спини розвивається за відсутності визначеного біомеханічного навантаження та будь-яких характерних ознак механічної травми, у зв'язку з чим його пов'язують швидше з багаточисловою повторною травматизацією. З іншого боку, порушення опрацювання сенсорної інформації в нервовій системі пацієнтів із болем у нижній частині спини стали фундаментальною передумовою щодо вивчення моделі змін процесів опрацювання в нервовій системі (Altered Nervous System Processing Models – ANSPM), акцентованих на фізіологічних змінах у нервовій системі, підвищеній чутливості до болю, генетичних та інших факторах (IASP, 2010). Часто при фізичних навантаженнях може відбутися розрив фіброзного кільця диска з виходом за його межі пульпозного ядра чи його частини з утворенням грижі. Задня чи задньо-бокова грижа проникає в епідуральний простір і подразнює чи стискає корінці спинномозкових нервів; судини, що прилягають до них, а також спинномозкові вузли. Окрім цього, тканина диска в епідуральному просторі, будучи чужорідним тілом, проявляє себе як аутоантиген. Виникає аутоімунний процес із реакцією антиген-антитіло з наступним розвитком асептичного епідуриту. Біль, що з'являється на рівні хребта, передає больові імпульси на сегментарні м'язи спини і спричиняє їх рефлекторний спазм. Це, у свою чергу, підсилює стиснення хряща і подразнення судинно-нервових утворень, створюючи «замкнене коло» [19].

В повній мірі клінічне значення випадіння та вилячування міжхребцевих дисків було оцінено фундаментальними роботами W. Mixter, J. Barr [32]: вони вперше застосували термін грижа диску. Часто діагноз грижі міжхребцевого диску за своїми розмірами, локалізацією не відповідає клінічній картині захворювання, що потребує додаткових досліджень для пояснення причин гострого та хронічного болю в хребті, тулубі та кінцівках. Один з механізмів розвитку больового синдрому пов'язаний з неоангіоген-

незом в зоні фіброзного кільця та вrostанням у нього синувтертебрального нерва [33]. Анатомічні дослідження виявили важливу роль синувтертебрального нерва в походженні рефлекторних больових синдромів. Нерв іннервує зовнішні шари фіброзного кільця, окістя тіл та дужок хребців, зв'язковий апарат, судини. Подразнення рецепторів синувтертебрального нерва проходить за рахунок набряку та набухання диску [21], власне самого грижового випячування дисків [29]. Надлишкова рухливість в сегменті також викликає подразнення рецепторів синувтертебрального нерва у фіброзному кільці, зв'язках, капсулах суглобів, а деколи і іритацию корінців спинномозкових нервів, що проявляється рефлекторними і компресійними синдромами [24]. Загальна гіпермобільність в хребті призводить до того, що частота вертеброгенних синдромів в цій групі зустрічається у 6 разів частіше, ніж в популяції [13].

Одним з етіологічних факторів дегенеративних змін у хребті вважається гіпокінезія. Дефіцит фізичних навантажень призводить до детренованості м'язового корсету, послаблення ресорної функції, а значить до перевантаження міжхребцевих дисків та зв'язкового апарату [18,9]. Довготривалі періоди гіподинаміки призводять до розладів системного та регіонального кровообігу [26,27]. На фоні дисциркуляції в хребті першим страждає від гіпоксії диск, як орган, що немає власних судин. Порушення кровообігу посилюють дегенеративно-дистрофічні процеси у тканинах хребта, найбільш інтенсивно при порушеннях венозного відтоку [10]. Зважаючи на анатомо-морфологічне розташування венозних колекторів хребта, при грижах диску та рубцево-злукових процесах часто проходить стиснення вен епідурального простору, а при форамінальному компоненті – корінцевих вен [9]. В самих корінцях реалізуються судинні порушення, що проявляються перивенозним набряком нерва чи діapedною капілярно-венозною геморагією, тромбозом судин, ішемією [23]. А за даними операційного матеріалу варикозне розширення вен виявлено в 51,6% хворих з грижами дисків [7]. Наявні аномалії хребта та конституційні особливості тазу суттєво впливають на строки появи хвороби, тяжкість та особливості її перебігу [20]. Зміни в ендокринній системі створюють передумови для проявів остеохондрозу. Для пацієнтів з остеохондрозом більш характерний гіпотіреоїдний стан та зниження рівня статевих гормонів [11,12, 16].

Таким чином, дискогенний больовий синдром зумовлюється подразненням чи стисненням корінців спинномозкових нервів і закінчень синувтертебральних нервів внаслідок ураження міжхребцевого диску. Головним патогенетичним чинником при усіх цих процесах є компресійні механізми та рефлекторні і хімічні впливи, що супроводжуються запальними процесами чи мікроциркуляторними, а частіше їх поєднанням. Больові рецептори розташовані також у задній повздож-

ній зв'язці, жовтій та міжкостистій зв'язках, капсулі фасеткових суглобів, епідуральній жировій клітковині, зовнішній третині фіброзного кільця, періості хребців. Больові рецептори (ноціцептори) є вільними закінченнями мієлінових А-омега- та безмієлінових С-волокон, які характеризуються високою хемочутливістю. В якості хімічних агентів, що активізують ці нервові закінчення виступають продукти розпаду тканин, що утворюються при наявності травмуючого агента, запаленні, локальній гіпоксії [3]. Вільні нервові закінчення збуджуються також при інтенсивній механічній дії, що викликає їх деформацію, зумовлену стисненням тканин [6]. Хімічний запальний фактор викликається медіаторами запалення, які продукуються в зоні тріщин фіброзного кільця та впливають безпосередньо на корінцевий нерв. Такий механізм розвитку корінцевого синдрому без його компресії [4,34]. Рубцево-злуковому процесу в хребетному каналі відводиться значна роль у формуванні патологічного процесу. У випадку розривів фіброзного кільця та випадіння пульпозного ядра в епідуральному просторі може розвиватися рубцево-злуковий процес, що розповсюджується на корінці спинномозкових нервів [8]. За даними МРТ грижі міжхребцевих дисків ускладнюються рубцево-злуковим процесом в 34,5% і в 27% – в поєднанні з варикозним розширеними венами та остеофітами [7]. Патологічна дія на нервові корінці призводить до порушення нервово-трофічної регуляції скелетних м'язів. Формується порочне коло:

еферентні імпульси ураженого корінця викликають ділянку болючого гіпертонусу в м'язові, аферентні імпульси з м'язової ділянки, через сегментарні спінальні апарати по корінцю йдуть до тих самих м'язових ділянок, потенціюючи патологічну стимуляцію м'язів. Проходить перевтомлення та перенапруга м'язів. На цьому фоні проходять зміни в метаболічних процесах, змінюється тонус судин, що харчують ці м'язи [20]. В свою чергу вазоспазм в нижніх кінцівках призводить до дистрофічних змін в тканинах [25].

Отже, відомі механізми та джерела болю при остеохондрозі хребта: подразнення власне больових рецепторів, компресія нервових корінців та нервових закінчень, набряк нервових закінчень та диску, хімічний запальний фактор. А основні механізми, що формують патологічний процес – аутоімунні процеси, запалення, злукові процеси, компресія та ішемія. Вони тісно пов'язані між собою і складають замкнуте порочне коло в стійкості больового синдрому при остеохондрозі хребта, де провідним патогенетичним чинником є набряк нервового закінчення чи корінця. Саме тому кортикостероїди, введені епідурально, мають позитивний результат, блокуючи рецептори уражених хребетних сегментів, а також через дію в зоні диско-радикулярного конфлікту, приводять до зниження чи ліквідації запальної реакції, що відіграє ключову роль у формуванні больового синдрому, але про це в наступних номерах журналу.

ЛІТЕРАТУРА

- Акимов Г. А. Диагностика и основные направления лечения спондилогенных пояснично-крестцовых радикулитов. Журнал невропатологии и психиатрии. 1989. Т. 89. № 4. С. 19-24.
- Антонов И. П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его неврологических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения. Журн. невропат. и психиатр. 1986. Т. 86. № 4. С. 481-488.
- Решетняк В. К. Взаимовлияние боли и сна. Российский журнал боли. 2013. 2 (39). С. 42-48.
- Бондаренко Г. Ю. Рефлекторные (некомпрессионные) синдромы грыж шейных межпозвоночных дисков. III съезд нейрохирургов России. СПб., 2002. С. 234-235.
- Ветрилэ С. Т. Экспериментальное исследование роли межпозвоночных дисков в развитии патологических процессов позвоночника: сборник ЦИТО. Москва. 1998. 90 с.
- Диагностика и хирургическое лечение неврологических осложнений поясничного остеохондроза / В. А. Шустин, В. Е. Парфенов, С. В. Топтыгин, и др. Санкт-Петербург: Фолиант, 2006. 163с.
- Дривотинов Б. В. Ошибки в диагностике грыж поясничных межпозвоночных дисков и их клинических проявлений (по данным миелографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии): сборник научных трудов. Минск. 1999. Вып.1. С. 46-56.
- Дубнов Б. Л. Поясничные диски. Киев: Здоров'я, 1967. 250 с.
- Жулев Н. М. Остеохондроз позвоночника: руководство для врачей. СПб., 2001. 588 с.
- Козлов В. А. Нарушение сегментарного кровообращения и дистрофические заболевания позвоночника. Патология позвоночника. 1971. С. 145-148.
- Лекарь П. Г. Половая дисфункция при хроническом болевом синдроме. Журнал невропат. и псих. 1991. № 4. Т. 91. С. 16-18.
- Мехед И. А. Остеохондроз позвоночника и функция щитовидной железы. Спондилогенные и миогенные заболевания нервной системы. 1983. С. 44-46.

13. Нарычева О. А. Неврологические проявления синдрома Элерса-Данлоса. Журнал неврол. и псих. 1989. № 10. Т. 89. С. 48-53.
14. Антонов И. П. Некоторые итоги и перспективы направления и изучения иммунологии остеохондроза позвоночника с неврологическими нарушениями. Журнал невропатологии и психиатрии. 1982. Т. 82. № 12. С. 8-12.
15. Огиенко Ф. Ф. К патогенезу поясничной боли по данным рентгенологического исследования. Актуальные вопросы неврологии и психиатрии: тезисы, докладов, науч.-практ. конф. Казань. 1987. Т. 2. С. 6-7.
16. Гаврилина Т. В., Антонов И. П., Лившиц И. В. О роли некоторых эндокринных желез в патогенезе неврологических симптомов поясничного остеохондроза. Журнал неврол. и псих. им. С. С. Корсакова. 1985. № 4. Т. 85. С. 492-497.
17. Пахомов Г. А. Оптимизация методики лазерной вапоризации у больных с дискогенным корешковым синдромом различных отделов позвоночника. Нейрохирургия. 2010. № 3. С. 52-61.
18. Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Патофизиологические и терапевтические аспекты хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. Боль. 2011. 2(31). С. 76.
19. Каукаков Н. А., Утегенова К. С., Дабилдин Д. М. Эффективные методы лечения остеохондроза поясничного отдела позвоночника. Медицинский журнал западного Казахстана. 2010. 4(28). С. 46-47.
20. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 486 с.
21. Пыльдвере К. И. Патогистология и гистохимия интервертебральных дисков, удаленных из-за их выпячивания. Вопросы клинической неврологии и психиатрии. Тарту. 1962. Вып. 2. С. 95-105.
22. Chaiwat Kraiwattanapong, Supaporn Wechmongkolgorn, Bangon Chatriyanuyok et al. Outcomes of fluoroscopically guided lumbar transforaminal epidural steroid injections in degenerative lumbar spondylolisthesis patients. Asian Spine J. 2014. 8(2). P. 119-128.
23. Топорков И. А. Сосудистые синдромы периферической нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 1970. № 7. Т. 70. С. 1070-1077.
24. Хвисюк Н. И. Нестабильность. Ортопед. травматол. 1984. № 3. С. 1-7.
25. Чернух А. М. Микроциркуляция в норме и патологии. Архив патологии. 1971. № 7. Т. 33. С. 3-15.
26. Шмидт И. Р. Остеохондроз позвоночника: этиология и профилактика. Новосибирск: ВО Наука, 1992. 204 с.
27. Шмидт Р. Физиология человека: в 3 т. Москва: Мир, 1996. 875 с.
28. Шпагин М. В., Ястребов Д. Н., Воропаев А. А., Павлов С. А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов оксикамового ряда в лечении дорсалгий. Медицинский альманах. 2011. № 1 (14). С. 145-147.
29. Ястребов Д. Н., Шпагин М. В., Артифесков С. Б. Патофизиологическое обоснование использования эпидурального введения теноксикама в лечении дорсалгий. СТМ. № 1. 2012. С. 133-136.
30. Effect of nucleus pulposus on nerve root neural activity, mechanosensitivity axonal morphology and sodium channel expression. Spine. 2004. Vol. 29. № 1. P. 17-25.
31. Freynhagen R. et al: Pseudoradicular and radicular low back pain — A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain. 2008. 135. P. 65-74.
32. Mixter W. I., Barr I. S. Rupture intervertebral disc with involvement of the spinal canal. New Engl. J. Med. 1934. V. 211. № 5. P. 210-215.
33. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. Lancet. 1997. Vol. 350. № 9072. P. 178-181.
34. Spijker-Huiges et al. Steroid injections added to the usual treatment of lumbar radicular syndrome. BMC Musculoskeletal Disorders. 2014. 15. P. 341.
35. Freynhagen R, et al. Pseudoradicular and radicular low back pain — A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain. 2008. 135. P. 65-74.
36. Harwood M., Smith B. Low Back Pain: A Primary Care Approach. Clinics in Family Practice. 2005 Jun. 7(2). P. 279-303. doi.org/10.1016/j.cfp.2005.02.010.
37. Назаров В. М., Богомолов С. Д., Трошин В. Д., Жилев Е. А. Эпидуральная фармакотерапия боли. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2001.

REFERENCES

1. Akimov G. A. (1989). Diagnostika i osnovnye napravleniya lecheniya spondilogenykh poyasнично-kresttsovyykh radikulitov. [Diagnosis and treatment of the main directions spondylogenic sciatica]. Journal of neurology and psychiatry, 89, 4, 19-24.
2. Antonov I. P. (1986). Patogenez i diagnostika osteohondroza pozvonochnika i ego nevrologicheskikh proyavleniy: sostoyaniye problemy i perspektivy izucheniya. [Pathogenesis and diagnosis of osteochondrosis and its neurologic manifestations: the state of problems and prospects of the study]. J. neuropathy. and a psychiatrist., 86, 4, 481-488.
3. Reshetnyak V. K. (2013). Vzaimovliyaniye boli i sna. Rossiiskii zhurnal boli, 2 (39), 42-48.
4. Bondarenko G. Y. (2002). Reflektornyye (nekompressionnyye) sindromy gryzhnnykh mezhpozvonochnykh

- ih diskov. [Reflex (non-compressive) syndromes of cervical intervertebral disc herniation]. III Congress of Russian Neurosurgeons. SPb. 234-235.
5. Vétrile S. T. Eksperimentalnoe issledovanie roli mezhpozvonochnykh diskov v razvitii patologicheskikh protsessov pozvonochnika. [Experimental study on the role of the intervertebral discs of the spine in the development of pathological processes. Collection of CITO]. Moscow, 1998, 90.
 6. Shustin V. A., Parfenov V. E., Toptygin S. V. (2006). Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie nevrologicheskikh oslozhneniy poyasnichnogo osteohondroza. [Diagnosis and surgical treatment of neurological complications of lumbar degenerative disc disease]. St. Petersburg: Folian, 163.
 7. Drivotinov B. V. (1999). Oshibki v diagnostike gryzh poyasnichnykh mezhpozvonochnykh diskov i ih klinicheskikh proyavleniy (po dannym mielografii, kompyuternoy i magnitno-rezonansnoy tomografii). [Errors in diagnosis of lumbar intervertebral disc herniation and its clinical manifestations (according to myelography, computed and magnetic resonance imaging)]. Collection of scientific papers. Minsk, 1, 46-56.
 8. Dubnov B. L. (1967). Poyasnichnyi diskov. [Lumbar diskosis]. Kiev: Zdorov'ya, 250.
 9. Zhulev N. M. (2001). Osteohondroz pozvonochnika: rukovodstvo dlya vrachey. [Osteochondrosis of the spine: a guide for physicians]. SPb., 588.
 10. Kozlov V. A. (1971). Narushenie segmentarnogo krovoobrascheniya i distroficheskie zabolevaniya pozvonochnika. [Violation of segmental circulatory and degenerative diseases of the spine]. The pathology of the spine, 145-148.
 11. Lekar P. G. (1991). Polovaya disfunktsiya pri hronicheskom bolevom sindrome. [Sexual dysfunction in chronic pain syndrome]. Journal of neurology and psychiatry, 4, 91, 16-18.
 12. Mehed I. A. (1983). Osteohondroz pozvonochnika i funktsiya schitovidnoy zhelezy. [Osteochondrosis of the spine and thyroid function]. Spondylogenic and myogenic diseases of the nervous system, 44-46.
 13. Naryicheva O. A. (1989). Nevrologicheskie proyavleniya sindroma Ehlersa-Danlosa. [Neurologic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome]. Journal of neurology and psychiatry, 10, 89, 48-53.
 14. Antonov I. P. (1982). Nekotorye itogi i perspektivy napravleniya i izucheniya immunologii osteohondroza pozvonochnika s nevrologicheskimi narusheniyami. [Some results and prospects of studying trends and immunology osteochondrosis with neurological disorders]. Journal of neurology and psychiatry, 82, 12, 8-12.
 15. Ogienko F. F. (1987). K patogenezu poyasnichnoy boli po dannym rentgenologicheskogo issledovaniya. [By the pathogenesis of back pain according to X-ray examination]. Topical issues of neurology and psychiatry theses. reports. scientific-practical. Conf. Kazan, 2, 6-7.
 16. Gavrilina T.V., Antonov I. P., Livshits I. B. (1985). O roli nekotorykh endokrinnykh zhelez v patogeneze nevrologicheskikh simptomov poyasnichnogo osteohondroza. [On the role of some endocrine glands in the pathogenesis of neurological symptoms of lumbar degenerative disc disease]. Journal of neurology and psychiatry, 4, 85, 492-497.
 17. Pahomov G. A. (2010). Optimizatsiya metodiki lazernoy vaporizatsii u bolnykh s diskogennym koreshkovym sindromom razlichnykh otdelov pozvonochnika. [Optimization of laser vaporization technique in patients with discogenic radicular syndrome of different spine]. Neurosurgery, 3, 52-61.
 18. Podchufarova E. V., Yakhno N. N. (2011). Patofiziologicheskie i terapevticheskie aspekty khronicheskikh bolevykh sindromov poyasnichno-krestsovoi lokalizatsii [Pathophysiological and therapeutic aspects of chronic pain syndromes of lumbar and sacral localization]. Bol', 2(31), 76.
 19. Kaukakov N. A., Utegenova K. S., Dabyldin D. M., Amangel'diyev A. A., Aytbayev A. (2010). Effektivnyye metody lecheniya osteokhondroza poyasnichnogo otdela pozvonochnika [Effective methods of treatment of osteochondrosis of the lumbar spine]. Meditsinskiy zhurnal Zapadnogo Kazakhstana, 4(28), 46-47.
 20. Popelyanskiy Ya. (2005). Bolezni perifericheskoy nervnoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey. Ortopedicheskaya nevrologiya. [Diseases of the peripheral nervous system. A guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform, 486.
 21. Pyildvere K. I. (1962). Patogistologiya i gistohimiya intervertebralnykh diskov, udalennykh iz-za ih vyipyachivaniya. [Histopathology and histochemistry intervertebral disks, deleted because of their protrusion]. Questions of clinical neurology and psychiatry. Tartu, 2, 95-105.
 22. Chaiwat Kraiwattanapong, Supaporn Wechmongkorn, Bangon Chatriyanuyok et al. (2014). Outcomes of fluoroscopically guided lumbar transforaminal epidural steroid injections in degenerative lumbar spondylolisthesis patients. Asian Spine J., 8(2), 119-128.
 23. Toporkov I. A. (1970). Sosudistyye sindromy perifericheskoy nervnoy sistemy. [Vascular syndromes of the peripheral nervous system]. Journal of neurology and psychiatry, 7, 70, 1070-1077.
 24. Hviysuk N. I. (1984). Nestabilnost. [Instability]. Ortopedist. Trauma, 3, 1-7.
 25. Chernuh A. M. (1971). Mikrotsirkulyatsiya v norme i patologii. [Microcirculation in normal and pathological conditions]. Archives of Pathology, 7, 33, 3-15.
 26. Shmidt I. R. (1992). Osteohondroz pozvonochnika: etiologiya i profilaktika. [Osteochondrosis: etiology and prevention]. Novosibirsk VO Nauka, 204.
 27. Shmidt R. (1996). Fiziologiya cheloveka: v 3 t. [Human physiology: in 3 t] Moscow: Mir., 875.
 28. Shpagin M. V., Yastrebov D. N., Voropayev A. A., Pavlov S. A. (2011). Primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov oksikamovogo ryada v lechenii dorsalgii [Usage of nonsteroidal anti-inflammatory oxycam drugs in treating dorsalgias]. Meditsinskiy al'manakh, 1(14), 145-147.

29. Yastrebov D. N., Shpagin M. V., Artifeksov S. B. (2012). Patofiziologicheskoye obosnovaniye ispol'zovaniya epidural'nogo vvedeniya tenoksikama v lechenii dorsalgii [Pathophysiological substantiation of epidural administration of tenoxicam in dorsalgia treatment. STM, 1, 133-136.
30. Effect of nucleus pulposus on nerve root neural activity, mechanosensitivity axonal morphology and sodium channel expression (2004). Spine, 29, 1, 17-25.
31. Freynhagen R. et al. (2008). Pseudoradicular and radicular low back pain – A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain, 135, 65-74.
32. Mixter W. I., Barr I. S. (1934). Rupture intervertebral disc with involvement of the spinal canal. New Engl. J. Med., 211, 5, 210-215.
33. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain (1997). Lancet, 350, 9072, 178-181.
34. Spijker-Huiges et al. (2014). Steroid injections added to the usual treatment of lumbar radicular syndrome. BMC Musculoskeletal Disorders., 15, 341.
35. Freynhagen R., et al. (2008). Pseudoradicular and radicular low back pain – A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. Pain, 135, 65-74.
36. Harwood M., Smith B. (2005). Low Back Pain: A Primary Care Approach. Clinics in Family Practice, 7(2), 279-303. doi.org/10.1016/j.cfp.2005.02.010.
37. Nazarov V. M., Bogomolov S. D., Troshin V. D., Zhilyaev E. A. (2001). Epidural'naya farmakoterapiya boli [Epidural pharmacotherapy of pain]. Nyzhny Novgorod: Izd-vo NGMA.

Резюме

ФОРМИРОВАНИЕ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Н. В. Квасницкий

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев

Рассматриваются этиологические факторы дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике, патогенез их развития в свете многовекторности причин и механизмов развития. Приведен каскад биохимических и структурных изменений, где ключевым является повреждение пульпозного ядра – пускового механизма в развитии остеохондроза позвоночника. Анализируются главные патогенетические факторы при всех этих процессах – компрессионные, рефлекторные, химические, а также факторы риска развития дегенеративно-дистрофических изменений. Большую роль в развитии остеохондроза позвоночника играет врожденная слабость соединительной ткани из-за нарушения синтеза коллагена, что приводит до изменения коллагеновых волокон фиброзного кольца, в нем возникают трещины и разрывы. Под влиянием различных факторов (наследственный, механический, гормональный, сосудистый и др.) происходит деполимеризация кислых мукополисахаридов, протеинов, гиалуроновой кислоты пульпозного ядра межпозвонкового диска, что ведет к дегидратации диска и потере им амортизационных свойств. Патологический процесс при остеохондрозе позвоночника начинается с межпозвонкового диска, отсюда распространяется на другие структуры позвоночника. В патогенезе вертеброгенной радикулопатии важную роль играют биологические активные продукты деполимеризации протегликанов пульпозного ядра, а также аутоиммунная воспалительная реакция, которая вызывается фрагментами пульпозного ядра, которые выпали в периневральное и эпидуральное пространство. Таким образом, источником боли при остеохондрозе позвоночника есть раздражение собственно болевых рецепторов, компрессия нервных корешков и нервных окончаний, отек нервных окончаний и межпозвонкового диска, химический воспалительный фактор. А основные механизмы, что формируют патологический процесс – аутоиммунные процессы, воспаление, спазмические процессы, компрессия и ишемия. Они тесно повязаны между собой и составляют замкнутый порочный круг в стойкости болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника, где ведущим патогенетическим фактором есть отек нервного окончания или корешка. Именно поэтому кортикостероиды, введенные эпидурально, имеют позитивный клинический результат, блокируя рецепторы пораженных позвоночных сегментов, а также через действие в зоне диск-радикулярного конфликта, приводят к снижению или ликвидации воспалительной реакции, которая играет ключевую роль в формировании болевого синдрома.

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, болевые синдромы, патогенез.

Summary

PAIN SYNDROMES FORMATION IN DEGENERATIVE SPINE DISEASE

M. V. Kvasnytskyi

State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department (Kyiv)

Etiological factors of degenerative spine disease and pathogenesis have been considered as a multifactor state. Biochemical and gross pathological changes have been outlined as well. Damage of pulpose disc core is the primary pathological process in degenerative spine disease. Therefore, pathogenetic factors have been defined: reflective, compressive, degenerative, as well as risk factors for development of degenerative and dystrophic changes. Inherent weakness of the connective tissue due to impaired collagen synthesis is significant in development of spine osteochondrosis, which leads to changes in collagen fibers of the fibrous ring, cracks and ruptures in it. Under the influence of various factors (hereditary, mechanical, hormonal, vascular, etc.), depolymerization of acid mucopolysaccharides, proteins, hyaluronic acid of the intervertebral disk pulpal nucleus takes place that leads to dehydration of the disk and reduction of its depreciation. The pathological process in spine osteochondrosis begins with the intervertebral disc, from where it spreads to other structures of the spine. In the pathogenesis of vertebrogenic radiculopathy, biologically active products of depolymerization of the pulp nucleus proteoglycans, as well as autoimmune inflammatory response caused by the pulposus nucleus fragments, which fell into the perineural and epidural space, are crucial. Thus, the established mechanisms and sources of pain in cases of spine osteochondrosis are: irritation of pain receptors, compression of nerve roots and nerve endings, oedema of nerve endings and disc, chemical inflammatory factor. The main factors that cause the pathological process are: autoimmune processes, inflammation, adhesion processes, compression and ischemia. They are closely interrelated and make an 'endless circle' in the resistance of pain syndrome in cases of spine osteochondrosis; therewith oedema of nerve endings or root is the main pathogenetic factor. That is why the epidurally administered corticosteroids have a positive result by blocking the receptors of the affected vertebral segments as well as by the action in the region of disco-radicular conflict that leads to reduction or elimination of inflammatory response, which is crucial in pain syndrome development.

Key words: degenerative spine disease, pain syndrome, pathogenesis.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 29.01.2020