

№ 3 (117) 2020

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

Видання індексується в Google Scholar,
Index Copernicus, WorldCat OCLC

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

Министерство здравоохранения Украины
Национальный медицинский университет
имени Богомольца

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
**УКРАИНСКИЙ
НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ
МОЛОДЕЖНЫЙ ЖУРНАЛ**

Издание индексируется
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2311-6951; eISSN 1996-353X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University

THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION
**UKRAINIAN SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL**

Journal's indexing: Google Scholar, Index
Copernicus, WorldCat OCLC

Засновник – Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.

(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені
О.О.Богомольця (протокол №4 від 27.05.2020 р.)
Усі права стосовно опублікованих статей залишено
за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори, а за зміст рекламних
матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції та з посиланням
на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації в даному
виданні

Основатель – Национальный медицинский
университет имени Богомольца МЗ Украины

Периодичность выхода 4 раза в год.

**Журнал включен в перечень
профессиональных изданий.**

Отрасли наук: медицинские, фармацевтические.
(Приказ МОН Украины 09.03.2016 №241)

Регистрационное свидетельство КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Ученым Советом НМУ
имени Богомольца (протокол №4 от 27.05.2020 г.)

Все права в отношении опубликованных статей
оставлены за редакцией.

Ответственность за подбор и изложение фактов в
статьях несут авторы, а за содержание рекламных
материалов – рекламодатели.

Перепечатка возможна с согласия редакции
и со ссылкой на источник.

К печати принимаются научные материалы,
соответствующие требованиям к публикации в данном
издании

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of professional
publications in Medical and pharmaceutical Sciences**
(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241) Registration
Certificate КВ № 17028-5798ПР.

Recommended by the Academic Council of the Bogomolets
National Medical University, Kyiv (protocol №4 of 27.05.2020)

All rights concerning published articles are reserved to the
editorial board.

Responsibility for selection and presentation of the facts
in the articles is held by authors, and of the content of
advertising material – by advertisers. Reprint is possible
with consent of the editorial board and reference. Research
materials accepted for publishing must meet the publication
requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії – д-р мед. наук, професор Кучин Ю.Л.

Члени редакційної колегії: Благая А.В., Бурлака Є.А., Гичка С.Г., Гололобова К.О., Гринзовський А.М., Гур'янов В.Г., Дєєва Ю.В., Демиденко Я.С., Журавель І.О., Зайченко Г.В., Захараш Ю.М., Кобиляк Н.М., Копчак А.В., Логвиненко І.П., Маланчук В.О., Мельник В.С., Омельчук С.Т., Понятовський В.А., Приходько І.І., Сидорчук О.І., Сокурєнко Л.М., Хайтович М.В., Худецький І.Ю., Чернищов П.В., Шепетько Є.М., Яременко О.Б., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Головний редактор: Земсков С.В.

Заступники головного редактора: Наумова Л.О., Ніколаєнко С.І.

Відповідальний секретар: Гринзовська А.А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии – д-р мед. наук, професор Кучин Ю.Л.

Члены редакционной коллегии: Благая А.В., Бурлака Е.А., Гичка С.Г., Гололобова Е.А., Гринзовський А.М., Гурьянов В.Г., Деева Ю.В., Демиденко Я.С., Журавель И.А., Зайченко А.В., Захараш Ю.М., Кобиляк Н.М., Копчак А.В., Логвиненко И.П., Маланчук В.А., Мельник В.С., Омельчук С.Т., Понятовський В.А., Приходько И.И., Сидорчук О.И., Сокурєнко Л.М., Хайтович Н.В., Худецький И.Ю., Чернищов П.В., Шепетько Е.Н., Яременко О.Б., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Главный редактор: Земсков С.В.

Заместители главного редактора: Наумова Л.О., Николаенко С.И.

Ответственный секретарь: Гринзовська А.А.

EDITORIAL BOARD

Chairman Of The Editorial Board: MD–PhD, Professor Kuchyn I.L.

Members of the Editorial Board: Blagaia A.V., Burlaka I.A., Gychka S.G., Hololobova K.O., Hrynzovskyi A.M., Gurianov V.G., Deyeva J.V., Demydenko Ya.S., Zhuravel I.O., Zaychenko G.V., Zakharash Yu.M., Kobyljak N.M., Kopchak A.V., Logvynenko I.P., Malanchuk V.O., Melnyk V.S., Omelchuk S.T., Poniatowski V.A., Prykhodko I.I., Sidorchuk O.I., Sokurenko L.M., Khaitovych M.V., Khudetskyi I.J., Chernyshov P.V., Shepetko E.N., Yaremenko O.B., Ulrich Friedrich Wellner (University of Lubeck, Lubeck, Germany), John Quinn (Charles University, Prague, Czech Republic), Anthony Graeme Perks (University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom), Piotr Donizy (Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland)

Editor in Chief: Zemskov S.V.

Deputy Editor-in-Chief: Naumova L.O., Nikolaenko S.I.

Executive Secretary: Hrynzovska A.A.

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

РУБРИКА – ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ НАУКИ

<i>Дубенко Д.</i> ПЕРЕХРЕСНІ СТЕЖКИ КИЇВСЬКОЇ ХІРУРГІЇ (ЧАСТИНА 1). УНІВЕРСИТЕТСЬКА КЛІНІКА	<i>Dubenko D.</i> MYSTERIOUS WAYS OF KYIV SURGERY (PART 1). UNIVERSITY HOSPITAL	4
<i>Деркач С., Благая А.</i> ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОННИХ ЦИГАРОК НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ОРГАНІЗМУ У СТУДЕНТІВ- МЕДИКІВ	<i>Derkach S., Blagaia A.</i> HYGIENIC ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF ELECTRONIC CIGARETTES ON THE BLOOD PRESSURE IN MEDICAL STUDENTS' ORGANISM	10
<i>Іванюк А., Канюра О.</i> ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ СІЛЬСЬКОМУ НАСЕЛЕННЮ НА ДУМКУ ЛІКАРІВ КАРДІОЛОГІВ	<i>Ivanyuk A., Kanyura A.</i> PROBLEMS AND WAYS TO IMPROVE THE ORGANIZATION OF CARDIOLOGICAL CARE TO THE RURAL POPULATION, IN THE CARDIOLOGISTS OPINION	17
<i>Клімук Б., Поліник С., Рибченко Л., Захарцева Л., Дуган О., Клименко С.</i> АСОЦІАЦІЯ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ FGFR2, LSP ТА LOC643714 З РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ПОЗИТИВНОГО МУТАЦІЙНОГО СТАТУСУ ГЕНА HER-2/NEU У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ	<i>Klimuk B., Polinik S., Ribchenko L., Zakhartseva L., Dugan O., Klymenko S.</i> ASSOCIATION OF GENOTYPES OF POLYMORPHISMS OF GENES FGFR2, LSP, AND LOC643714 WITH THE RISK OF A POSITIVE MUTATIONAL STATUS OF THE HER-2/NEU GENE IN BREAST CANCER PATIENTS.	23
<i>Neverovskyi A., Chernyavskyi V., Shypulin V., Gvozdecka L., Mikhn`ova N.</i> MODIFICATION OF GUT BACTERIAL BILE SALT HYDROLASE ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR RISK: A RANDOMIZED STUDY		36
<i>Філик О.</i> ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ДИХАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	<i>Filyk O.</i> PERSONALIZED INTENSIVE CARE OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN WITH RESPIRATORY FAILURE	46
<i>Шкодїна А., Таряник К., Бойко Д.</i> ВПЛИВ РОЗЛАДІВ СНУ НА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА	<i>Shkodina A., Tarianyk K., Boiko D.</i> INFLUENCE OF SLEEP DISTURBANCES ON COGNITIVE DECLINE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE	58

ІСТОРІЯ МЕДИЧНОЇ НАУКИ

DOI: 10.32345/USMYJ.3(117).2020.4-9

Дмитро Дубенко

PhD-студент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

ПЕРЕХРЕСНІ СТЕЖКИ КИЇВСЬКОЇ ХІРУРГІЇ (ЧАСТИНА 1). УНІВЕРСИТЕТСЬКА КЛІНІКА

Анотація. У роботі висвітлені історичні аспекти розвитку та становлення хірургії в Києві у 19 та 20 століттях. На основі архівних документів зображена хронологія створення факультетської хірургічної клініки Київського університету святого Володимира. Описані окремі факти роботи клініки в часи Російської імперії, революційних подій 1917-1921 років, Радянської влади та німецької окупації Києва 1941-1943 років. В роботі представлені біографічні факти про очільників та працівників факультетської хірургічної клініки, зокрема, Євгена Черняхівського, Юрія Вороного, Віру Гедройц, Миколу Волковича, Олексія Лазуренка.

Ключові слова: Університет святого Володимира, хірургічна факультетська клініка, Євген Черняхівський, Віра Гедройц, Юрій Вороний, історія хірургії Києва.

Історія київської хірургії – це яскравий приклад опису хронології окремої спеціальності, який регулярно змінювався на користь політичним або соціальним чинникам. Ця історія переповнена штампами та стереотипами і має значну кількість білих сторінок, які були ретельно очищені в різні періоди часу. Так були викреслені сторінки історії, що стосуються 1920-30-х років минулого століття, оскільки, найяскравіші тогочасні представники київської хірургії були «буржуазними націоналістами» або іншими «елементами», яких переслідувала радянська влада. Відверто антисемітські періоди пізнього царату (1910-ті) та «справи лікарів» (1950-ті), зумовили зникнення згадок про надзвичайну важливу роль лікарів-євреїв в становленні та розвитку хірургії Києва. З різних причин, були заборонені згадування існування медицини в період окупації Києва нацистами (1941-1943 роки) та революційних подій 1917-1921 років. В такому збоченому, але погодженому зверху історичному контексті, київська хірургія була зображена такою, що виникла завдяки приїзду до Києва Володимира Караваєва (за любов'язної протекції Миколи Пирогова) й існувала у вимірі «схвалених» історичних персонажів, тобто, була виключно університето-центричною, а пізніше, прикрашеною трудовим червоним прапором.

Ця стаття має на меті висвітлити окремі факти з історії київської хірургії, які довгий час замовчувались, або були маловідомими. Важливим періодом для встановлення історичної справедливості були останні 29 років – період незалежності України, який зумовив появу численних матеріалів, присвячених історії медицини та, власне, хірургії. Ці матеріали з'явилися завдяки титанічній праці дослідників та ентузіастів. Суттєву роль для дослідження історії київської хірургії відіграє державна політика стосовно розсекречення архівних документів радянського періоду.

Вступ

Київський університет святого Володимира було засновано у 1833 році, а в 1841 розпочав свою роботу медичний факультет. Згідно зі статутом, факультет, окрім інших, мав дві хірургічні кафедри: 1) оперативної хірургії з топографічною анатомією, десмургією та хірургічною клінікою; 2) теоретичної хірургії з офтальміатрією. В 1847 була відкрита госпітальна хірургічна клініка у Київському військовому госпіталі на 64 ліжка, яка згодом стала базою для відповідної кафедри. В 1885 році дисципліна оперативної хірургії з топографічною анатомією отримала окрему кафедру, а у 1899 році з'явилась кафедра хірургічної патології. В кінці 19-го століття на медичному

факультеті функціонували 4 окремих хірургічних кафедр (Київський медичний інститут ім. академіка А.А. Богомольца, 1947). Базами для цих кафедр були: хірургічне відділення Олександрівської лікарні, хірургічне відділення військового госпіталю та факультетська хірургічна клініка. Остання знаходилась у головному (червоному) корпусі Університету, працювала 8 місяців на рік та мала 20 ліжок. Її завідувачем з моменту заснування став Олександр Караваєв. В 1885 році клініка переведена в нову будівлю на сучасному бульварі Шевченка, 17 (сьогодні в цій будівлі знаходиться КМКЛ №18). Але, на початку 20-го століття київська хірургія існувала не тільки у згаданих вище лікарнях. В місті існували великі приватні лікарні, що мали попит серед мешканців, наприклад, лікарня Маковського. На кошти меценатів працювала велика клініка для чорноробів (сьогодні в цій будівлі знаходиться лікарня Охматдит). Також, на кошти меценатів, була створена мережа безкоштовних єврейських лікарень, серед яких, велика лікарня на Лук'янівці (сьогодні – обласна клінічна лікарня) та лікарня Іони Зайцева на вул. Кирилівський. Хірургічні стаціонари існували і при монастирях. Найбільшими з них були клініки при Покровському монастирі та Кирилівській церкві (сьогодні в цій будівлі знаходиться міська психіатрична лікарня).

Факультетська університетська клініка

Ідеї створення власної повноцінної університетської клініки в Києві, на сьогодні, вже майже 190 років. Надзвичайно важливим кроком в цьому напрямі стало відкриття у 1885-1888 роках факультетських університетських клінік: хірургічної, терапевтичної, очної та акушерсько-гінекологічної. До того, клініки містились у головному корпусі Університету святого Володимира, що звичайно не відповідало належним умовам лікування хворих та створювало незручності для студентів інших факультетів університету. Окрім факультетських клінік, до складу медичного факультету входили і госпітальні клініки (кафедри), які містились в інших київських лікарнях. Таким чином, факультетські клініки – стали навчально-лікувальною базою лише для частини клінічних кафедр. Для госпітальних кафедр існував проєкт створення окремої університетської клініки. У 1913 році почалось його будівництво на Батіївій горі.

У 1915 році у зв'язку із Першою світовою війною в готових на 90 % будівлях влаштували лазарети для військових. В 1925 році ці будівлі остаточно втратили зв'язок із медичним інститутом, оскільки, були передані в розпорядження НКВС для «розквартирування школи міліції» (сьогодні в цій будівлі знаходиться Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського).

Хірургічна факультетська клініка на бульварі Шевченка (до 1919 року – Бібіковський бульвар) мала два поверхи (у 1960-х роках добудовані ще 2). В кінці 19-го століття її очолювали професори Олександр Рінек та Лев Малиновський. Клініка надавала амбулаторну та стаціонарну допомогу, мала 30 ліжок (окремі для чоловіків та жінок). В період з 1890 по 1894 роки на стаціонарному лікуванні перебувало: 174, 182, 179, 224, 231 хворих щорічно (Ціборовський, Сорока, 2015). Штат клініки, окрім директора (завідувача кафедри) складала штатні та позаштатні ординатори, доценти та приват-доценти, інтерни (загалом до 10 осіб). За цими показниками хірургічна факультетська клініка поступалась іншим закладам Києва, де надавалась хірургічна допомога.

У 1911 році кафедру факультетської хірургії (та клініку) очолив Микола Волкович. До цього періоду він працював завідувачем хірургічного відділення Олександрівської лікарні та з 1908 року очолював створене ним Київське товариство хірургів.

У 1922 році клініку очолив професор Євген Черняхівський. В цей період клініка підпорядковувалась Київському медичному інституту (був створений у 1920 році на базі об'єднаних медичного факультету університету святого Володимира, медичного факультету Українського народного університету, Жіночого медичного інституту та Одонтологічного інституту). В кінці 20-х років в інституті засновується посада «директора факультетських клінік», яка передбачала фінансове управління інституцією. Керівником (з лікувальних питань) клініки вважається завідувач кафедрою.

Стан кафедри описаний у «Звіті кафедр і клінік інституту за 1922-1923 роки» описаний наступним чином: «При факультетській хірургічній клініці є лабораторія з музеєм, але з огляду на несприятливі матеріальні умови (відсутність палива, брак реактивів і приладдя), лабораторія та музей не працювали. Постачання різного медичного майна було дуже

поганим. Медичний інвентар перебуває в такому стані, що вимагають значного ремонту та поновлення. Саме помешкання клініки з операційною кімнатою конче вимагають капітального ремонту. Клініка минулої зими не функціонувала через брак палива (в операційній залі і перев'язочних кімнатах середня температура складала 2 градуси. (...)) При кафедрі відбуваються наукові збори співробітників клініки, на яких обговорюються всі цікаві та складні випадки, котрі є в клініці. Збори відбуваються щотижня». В цей період клініка нараховує 35 ліжок.

В 1928-1929 роках клініку очолює професор Віра Гедройц. З 1930 до 1955 року кафедру факультетської хірургії очолював академік Олексій Кримов.

Так стан кафедри описаний у «Звіті кафедр і клінік інституту» від 1935 року: «Факультетська хірургічна клініка міститься у будинку № 17 по бульвару Шевченка, займаючи 1123 кв. метрів. Будинок, в якому міститься клініка побудований року 1880. Це цегляний 2-х поверховий будинок під залізним дахом. Клініка займає нижній поверх. Опалення в будинку – центральне, вентиляція витяжна, освітлення електричне, є водогін і каналізація. Приміщення потребує капітального ремонту. Клініка розрахована на 65 ліжок. При клініці є аудиторія, амбулаторії немає. Кафедра обладнана не зовсім добре, багато старого майна, хірургічний інструментарій частково зіпсовано, слабо обладнана лабораторія. При клініці є бібліотека, що складається з великої кількості як російських так і іноземних журналів дореволюційного часу»

В період німецької окупації Києва (1941-1943 роки) в будівлі хірургічної факультетської клініки функціонує відповідне відділення міської лікарні, пізніше – німецький військовий госпіталь.

Після Другої світової війни будівлі факультетських клінік поступово переходять із інститутської у муніципальну власність, в них продовжують функціонувати кафедри (сьогодні тут знаходиться кафедра хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця).

На відміну від багатьох київських лікарень, в цих стінах відбувався не тільки лікувальний процес, а й навчання студентів. Сьогодні, важко підрахувати, скільки студентів пройшли навчання у цій будівлі, адже після створення санітарно-гігієнічного та педіатричного фа-

культетів, розділу медичного факультету на 1-ий та 2-ий, кафедра факультетської хірургії відповідала за різні з них. Але до 1941 року кафедра обслуговувала всі факультети медичного інституту, тому всі випускники до цього періоду набували знання у будівлі факультетської хірургічної клініки. Згідно зі звітом «До 100-річчя Київського медичного інституту» від 1941 року, випускників було понад 15 тисяч. Цей звіт (історична довідка) мав бути виданий до ювілею інституту, проведення якого планувалось у червні 1941 року. Через початок війни, ці плани не були здійснені (святування відбулось в Київському оперному театрі у 1945 році). Написання частини історичного звіту було доручено професору Соломону Кагану, яку він мав представити на засіданні ювілейної комісії під керівництвом наркома охорони здоров'я УРСР Івана Овсієнка. На засіданні, нарком виголосив зауваження до професора «вважаю необхідним викреслити положення доповідача про те, що в клініках медичного інституту було проліковано 1,5 мільярда хворих» Професор погодився із зауваженням, і в проекті звіту змінив тезис про «пролікованих у клініках» на «пролікованих вихованцями вищої медичної школи Києва», але цифру у 1,5 мільярди залишив. Цей яскравий приклад радянської агітаційної статистики передбачав, що один випускник протягом життя пролікує в середньому 100 000 хворих.

В історичному контексті, факультетська хірургічна клініка – це, перш за все, постаті, які в ній працювали. Особливо яскравим видається період 1920-30 років минулого століття, коли факультетська хірургічна клініка переживала розквіт свого наукового потенціалу. Але в ці роки, в стінах лікарні відбувались і важливі соціальні процеси. Значення цих процесів, сьогодні, набуває особливого значення.

Євген Черняхівський

На початку свого затвердження, рання радянська влада проголосила політику українізації, яка стосувалась, зокрема, і Київського медичного інституту. Вона передбачала проведення наукового та лікувального процесу українською мовою. В 1922 році факультетську хірургічну клініку та відповідну кафедру очолив професор Євген Черняхівський. Він був випускником київського університету та мав двох братів-лікарів: Олександра та Михайла.

Михайло Черняхівський, також хірург, був одним із співзасновників студентського наукового товариства на медичному факультеті університету святого Володимира. Працював у військовому госпіталі в Києві. Після захисту дисертації, отримав звання професора. У 1900 році очолив кафедру хірургії у Варшавському університеті. Під час Першої світової війни, цей університет було евакуйовано до Ростова-на-Дону, де він продовжував завідування та був ініціатором будівництва хірургічної клініки.

Олександр Черняхівський – вчений-гістолог, завідувач кафедри гістології у Київському медичному інституті у 1920-х роках, та на початку 1930-х років у Донецькому медичному інституті. Професор Черняхівський автор першого україномовного підручника з гістології та україно-латинського словника з медичної термінології. Олександр Черняхівський та його дружина Людмила Черняхівська-Старицька – яскраві представники української інтелігенції, які зазнали сталінських репресій. У 1930 році вони заарештовані за сфабрикованою справою СВУ (Спілка визволення України).

Євген Черняхівський після закінчення медичного факультету, працював хірургом в Олександрівській лікарні. Він автор першого в Російській імперії повідомлення в науковому журналі про успішне зашиття рани серця при ножовому пораненні. В Олександрівській лікарні він працював під керівництвом професора Миколи Волковича, який у 1908 році заснував Київське товариство хірургів. Євген Черняхівський став першим секретарем товариства. Окрім лікувальної роботи, проводив наукові дослідження присвячені питанням трансплантації. Мав доповіді та публікації про експериментальну хірургію судин. Під час революційних подій 1917-1921 років професор Черняхівський займав активну політичну проукраїнську позицію. Разом із братом Олександром він брав участь у створенні медичного факультету Українського народного університету- першого вищого навчального закладу із українською мовою викладання. У 1918 році обіймав посаду головного лікаря Олександрівської лікарні. У 1920 став першим ректором новоствореного Інституту охорони здоров'я (пізніше – Київський медичний інститут). В 1922 році очолив факультетську хірургічну клініку. Євген Черняхівський ак-

тивно впроваджував в практику судинну хірургію та продовжував займатись питаннями експериментальної трансплантації. В 1928 році його заарештовано за сфабрикованою справою та звільнено з медичного інституту без права на лікарську практику та викладання. За час керівництва клінікою, професор запросив до роботи на кафедрі: аспіранта Юрія Вороного, професора Миколу Волковича, професора Віру Гедройц, професора (в майбутньому – академіка) Олексія Кримова (Дубенко, 2018).

Юрій Вороний

Юрій Вороний, син всесвітньо відомого українського математика Георгія Вороного, вступив на медичний факультет університету Київського університету у 1913 році. У 1918 році у складі студентського загону бере участь у бою під Крутами із більшовицькими військами. В 1921 році закінчує Київський медичний інститут і вступає до аспірантури під керівництво професора Євгена Черняхівського. Юрій Вороний захоплюється ідеями свого керівника стосовно трансплантації, в 1926 році – переїжджає до Харкова. У 1933 році Юрій Вороний вперше в світі виконав пересадку цілого органу людині, а саме, трупної нирки.

Віра Гедройц

Віра Гедройц в 1898 році закінчила медичний факультет університету в Лозанні, Швейцарія. Працювала в університеті під керівництвом провідного світового хірурга Цезаря Ру. Двічі (в 1903 та 1912 роках) захистила дисертацію на звання «доктора медицини». Працювала військовим хірургом під час Російсько-Японської та Першої світової воєн. Працювала одним з лікарів імператорської родини. Віра Гедройц, окрім медичної практики, була автором численних віршів та прозових творів, була знайома із найяскравішими представниками «срібного віку» російської літератури. В 1918 році під час роботи на фронті отримала поранення і була евакуйована до Києва. З 1919 року Віра Гедройц працює в поліклініці хірургом. В 1920 році бере участь в організації щелепно-лицевої клініки, починає працювати в Київському медичному інституті. В 1921 році на запрошення професора Євгена Черняхівського починає працювати в факультетській хірургічній клініці. У 1923 році стала першою жінкою хірургом в світі, яка отримала зван-

ня «професор». У 1928 році очолила кафедру факультетської хірургії Київського медичного інституту і стала першою в світі завідувачкою кафедри хірургії. У 1930 році Віра Гедройц з політичних мотивів звільнена з медичного інституту без права на викладання та медичну практику.

Так, у факультетській хірургічній клініці Київського медичного інституту, під керівництвом першого ректора Євгена Черняхівського, одночасно працювали: засновник київського товариства хірургів та автор класичного доступу до червоподібного відростка, перша в світі професорка з хірургії та хірург, який вперше в світовій історії виконав трансплантацію органу.

У 1930-х роках на кафедрі був аспірантом Павло Бейлін – відомий письменник та публіцист, посаду доцента обіймав Юрій Крамаренко – він перший в Києві виконав гемотрансфузію з урахуванням принципів групової сумісності крові (Полякова та ін., 2018).

В той же період на кафедрі працював доцент Олексій Лазуренко. У 1941 році він став ректором Київського медичного інституту (з 1942 року – Полімедікум), який функціонував з 1941 по 1943 рік в окупованому нацистами Києві. Олексій Лазуренко клопотав перед німецьким командуванням про відкриття в Києві вищого медичного навчального закладу. Протягом існування в ньому навчалось близько 1000 студентів та функціонувала 41 кафедра. У 1942 році – заарештований гестапо та розстріляний у Бабиному Яру (Ганіткевич, 2010). Згадки про Олексія Лазуренко та існу-

вання медичного інституту в Києві в період гітлерівської окупації були суворо заборонені радянською владою, а архівні документи ще донедавна зберігались під грифом «таємно».

Загалом, у 1930-х роках максимальних своїх масштабів досяг сталінський терор. Для української інтелігенції він почався наприкінці 1920-х і серед співробітників факультетської хірургічної клініки уникнути переслідувань вдалось лише професору Кримву. Інші стали жертвами нещадної та безглуздої радянської репресивної машини. Імена більшості з них були несправедливо викреслені з історії. Так, у «Звіті кафедр і клінік інституту» від 1935 року зазначається, що професор Кримв керує кафедрою з 1913 року (хоча кафедру він очолив тільки у 1930 році), а імена професорів Волковича, Черняхівського та Гедройц, які керували клінікою у період між 1913 та 1930 роками відсутні. Жодної згадки про цих професорів немає і в книзі, присвяченій 100-річчю Київського медичного інституту (видана у 1947 році), натомість розділ про історію київської хірургії підсумований так «Велика жовтнева соціалістична революція остаточно звільнила радянську хірургію від іноземної залежності та відчинила перед нею широкі перспективи самостійного розвитку».

(У статті використано матеріали з Державного архіву м. Києва, Державного архіву Київської області, Центрального державного архіву громадських об'єднань України).

Продовження буде...

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Ганіткевич, Я. (2010). Українська вища медична школа в окупованому гітлерівцями Києві (1941-1942). Он-лайн журнал наукового товариства ім. Шевченка. Retrieved from <https://ntsh.org/content/ukrayinska-vishcha-medichna-shkola-v-okupovanomu-gitlerivcyami-kiievi-1941-1942>

Дубенко, Д. (2018). Брати Черняхівські: від Сяну до Дону. Серце і судини. № 4.— 102—110. DOI: <http://doi.org/10.3978/HV2018-4-102>

Киевский медицинский институт им. академика А.А. Богомольца (1947). Сто лет Киевского медицинского института. Госмедиздат, Киев.

Полякова, І., Шипулін, В., Голубева Г., Догузов В., Замяткіна, А., Назаренко, Д., Амосова, К. (Ред.). (2018). Бібліографічний словник завідувачів кафедр та професорів. Авіценна, Київ

Ціборовський, М., Сорока, В. (2015). Медичний факультет київського університету святого володимира та його факультетські клініки (до 175-річчя київського медичного університету). Економіка і право охорони здоров'я. № 2 (2), 86-89

Dmytro Dubenko

PhD student of the Department of surgery with a course of emergency and vascular surgery, Bogomolets National medical University, Kyiv, Ukraine

MYSTERIOUS WAYS OF KYIV SURGERY (PART 1). UNIVERSITY HOSPITAL

Abstract. The article highlights the historical aspects of the development and formation of surgery in Kyiv in the 19th and 20th centuries. Based on archival documents, the chronology of the creation of St. Volodymyr Kyiv University faculty surgical hospital is shown. Some facts of the hospital's existing during the Russian Empire, the revolutionary events of 1917-1921, Soviet period and the Nazi occupation of Kyiv in 1941-1943 are described. The research presents biographical facts about the chiefs and employees of the faculty surgical hospital: Yevgen Chernyakhivsky, Yuriy Voronyi, Vira Gedroyts, Mykola Volkovych, Olexiy Lazurenko.

Keywords: St. Volodymyr Kyiv University, faculty surgical hospital, Yevgen Chernyakhivsky, Vira Gedroyts, Yuriy Voronyi, history of surgery in Kyiv.

Дмитрий Дубенко

Аспирант кафедры хирургии с курсом неотложной и сосудистой хирургии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

**ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ТРОПЫ КИЕВСКОЙ ХИРУРГИИ (ЧАСТЬ 1).
УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИКА**

Аннотация. В работе освещены исторические аспекты развития и становления хирургии в Киеве в 19 и 20 веках. На основе архивных документов изображена хронология создания факультетской хирургической клиники Киевского университета святого Владимира. Описаны отдельные факты работы клиники во времена Российской империи, революционных событий 1917-1921 годов, Советской власти и немецкой оккупации Киева 1941-1943 годов. В работе представлены биографические факты о руководителях и работниках факультетской хирургической клиники, в частности, Евгении Черняховском, Юрии Вороном, Вере Гедройц, Николае Волковиче, Алексее Лазуренко.

Ключевые слова: Университет святого Владимира, хирургическая факультетская клиника, Евгений Черняховский, Вера Гедройц, Юрий Вороной, история хирургии Киева.

УДК 613.84:616.12-008.331:61-057.875
DOI: 10.32345/USMYJ.3(117).2020.10-16

Деркач Сергій Олександрович

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

Благая Анна Вікторівна

К.мед.н. доцент кафедри гігієни та екології № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОННИХ ЦИГАРОК НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ОРГАНІЗМУ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Артеріальний тиск є одним із ключових показників фізіологічного стану людини. Цей показник, так само як і пульс, відображають стан роботи серцево-судинної системи та за їх величинами прямо чи опосередковано можна в загальному визначити наявність захворювань, як серця та судин, так і інших органів. Тому визначення показників артеріального тиску серед представників різних за рівнем здоров'я груп населення є актуальним завданням сучасної медицини.

Мета роботи: гігієнічна оцінка та моніторинг показників артеріального тиску у студентів-медиків при палінні електронних цигарок.

Матеріали та методи: Проведено кількісний та якісний аналіз рівня систолічного, діастолічного тиску, середнього артеріального та пульсового тиску у студентів-медиків вікової категорії від 18-23 років, до та після паління електронних цигарок.

Результати: Дані, отримані в ході дослідження, цілком відображають важливість показників тонометрії. Так, рівень систолічного артеріального тиску зріс через 10 хв у середньому на 7,7 %, проте через 50 хв повернувся до оптимального значення. Рівень діастолічного артеріального тиску зріс через 10 хв у середньому на 8,8%, проте через 50 хв –приріст становив 4 %.

Висновки: Дані зміни у нетривалий проміжок часу не є критичними, так як організм використовує компенсаторні механізми для стабілізації показників гемодинаміки, проте щоденне паління може призвести до розвитку ХОЗЛ, а також патології серцево-судинної системи, зокрема ішемії міокарду або серцевої недостатності за лівошлуночковим типом. Тому не можна віднести паління електронних сигарет до нешкідливого типу звичок

Ключові слова: артеріальний тиск, електронні цигарки, тонометрія, студенти-медики, паління, здоров'я.

Вступ: Електронні цигарки традиційно просуваються на ринку як безпечна альтернатива тютюнових виробів. Є думка, що звичайні цигарки є одним із головних чинників ризику розвитку хвороб серцево-судинної системи. Проте з електронними цигарками пов'язані патологічні стани нижніх дихальних шляхів, які вже вбили майже 40 пересічних мешканців, що проживали на території США, відправивши додатково в палати інтенсивної терапії майже 2 000 осіб. Причини даного типу патології досі не встановлені, і науці мало ві-

домо про довгостроковий вплив електронних сигарет на здоров'я. Найдрібніші частинки від електронних цигарок можуть проникати в кровоток і впливати на внутрішні органи в цілому, і на серце зокрема, тобто, так само впливати на організм як брудне повітря. Все це може підвищувати показники тиску на стінки судин, рівень ригідності артерій, бути тригером запальних процесів і згодом призводити до хвороб серця (Балакірева О. М., 2016).

Серед різних фізіологічних показників, які відображають стан здоров'я людини, осо-

бливе місце займає артеріальний тиск. Цей показник, так само як і пульс, має безпосередній зв'язок із серцево-судинною системою та за його величиною можна в загальному визначити, чи в оптимальному стані знаходиться людина, чи у неї імовірно є які-небудь зміни у стані здоров'я (Гусаров Г.В., 2017). Визначення показників артеріального тиску серед представників різних за рівнем здоров'я груп населення є нагальним завданням сучасної медицини. Артеріальний тиск – це тиск, який чиниться кров'ю, що циркулює по всьому організму, на стінки судин. Існують основні показники артеріального тиску, які найчастіше співвідносяться з віком людини (Elias, J. 2018). За умови їх перебування в межах оптимальних значень людина почуває себе комфортно, проте досить цим показникам підвищитися чи знизитися, виникають вже неприємні відчуття або починають розвиватися більш серйозні захворювання (Mancia, G. et al., 2016).

Але інтерпретація результатів вимірювань, як і цілого ряду інших тестів, зустрічає значні труднощі. Однією з вирішальних причин цього є відсутність чіткої системи визначення об'єктивних нормативних значень для отриманих параметрів (Слабкий, Г. О., Красовський, К. С., Поліщук, М. Є., Григоренко, А. А., 2010). У науковій літературі наводяться значення норм, які значно відрізняються одна від одної, що, ускладнює або робить неможливим їх практичне використання (Коваленко, В. М., Свіщенко, Є. П., Сіренко, Ю. М., 2015).

Оптимальними значенням артеріального тиску традиційно вважають рівень САТ менше 120 мм рт. ст., а ДАТ менше 80 мм рт.ст., Тоді нормальні значення САТ знаходяться в межах 120-129 мм.рт.ст., а ДАТ 80-84 мм.рт.ст, проте існують інші варіанти норми, які співвідносяться з індивідуальними особливостями кожної людини (Хворостінко, Т. Б., Григорян, О. В., 2019). Визначити артеріальний тиск за одними тільки відчуттями і ознаками неможливо. Для отримання достовірного показника використовують тонометр, який за короткий проміжок часу показує об'єктивне значення для кожної людини (Добрянська, О.В., 2018)

Мета роботи – гігієнічна оцінка та моніторинг показників систолічного, діастолічного та пульсового тиску при палінні електронної цигарки. Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні задачі: 1. Провести кількісний та якісний аналіз рівня систолічного, діастолічного тиску у студентів-медиків, вікової категорії від 18 – 23 років, до паління та після паління електронної цигарки 2. Дати гігієнічну оцінку показникам тонометрії.

Матеріали та методи. Клінічний, натурного гігієнічного експерименту, статистичний (за допомогою IBM SPSS Statistics Base v.22.) методи було використано в ході дослідження.

На добровільних засадах було обстежено 30 студентів-медиків вікової категорії від 18 до 23 років, які до моменту вступу до університету не вживали тютюнові вироби у будь-якому вигляді. Стан здоров'я на момент вступу у студентів – без хронічної патології. Статус паління – після вступу до університету (не більше 3-6 місяців). Стан здоров'я обстежуваних на момент дослідження – задовільний, суб'єктивно – скарг не виявлено.

Першочергово визначали показники систолічного та діастолічного артеріального тиску до паління, а потім після паління через 10 хв та через 50 хв. Акцент було зроблено саме на 10 та 50 хв, оскільки на 10 хв відбувається активація пресорних систем організму, що активуються внаслідок впливу речовин, які входять до складу диму. На 50 хв організм максимально намагається компенсувати шкідливий вплив шляхом активації депресорних систем організму. Вимірювання здійснювалося тонометром автоматичним на промене-зап'ясткову ділянку ВLPM 29, рекомендованим www.dableducational.org для проведення клінічних випробувань. Перед дослідженням кожен студент з метою зниження впливу сторонніх чинників декілька хвилин спокійно сидів. Перший раз артеріальний тиск вимірювався на двох руках, наступні вимірювання проводилися на руці, на котрій артеріальний тиск був вищим. Вимірювання артеріального тиску проводилося двічі на одній руці з інтервалом 1 хв, а потім ще додатково, у випадках, коли результати перших двох вимірювань значно відрізнялися між собою.

Результат визначався як середнє значення показників вимірювань.

У ході дослідження студенти використовували типові електронні цигарки з комплектацією, яка складається зі блоку живлення, датчика, який визначає тиск повітря, інтегрального чіпу, резервуару для рідини й випарника. Як тільки людина робить вдих, електросхема запускає випарник, завдяки чому рідина нагрівається. У результаті випаровування рідини утворюється аерозоль, який вдихає курець. Для заправки, використовується картридж, який містить спеціальну рідину (Марков, В. В., 2012). Проте потрібно враховувати, що ароматизатори можуть викликати алергічні реакції негайного типу (Etter, J. F., & Bullen, C., 2014).

Наступний етап – розрахунок показників середнього та пульсового тиску, на основі показників систолічного та діастолічного тиску.

Систолічний тиск – рівень тиску крові на стінки судин під час скорочення шлуночків серця (систоли). Діастолічний тиск – рівень тиску крові на стінки артерій у момент діастолі, тобто повного розслаблення серця.

Середній артеріальний тиск (АТср) – середній тиск в артерії протягом завершеного серцевого циклу, визначався за формулою: $АТср = \text{діастолічний тиск} + (\text{систолічний тиск} - \text{діастолічний тиск})/3$. Нормальні значення коливаються в межах 70 – 90 мм рт. ст.

Пульсовий тиск (ПТ) – різниця систолічного та діастолічного тиску, необхідна для відкриття півмісяцевих клапанів. Визначається за формулою: $ПТ = \text{систолічний тиск} - \text{діастолічний тиск}$. Нормальні значення коливаються в межах 35 – 55 мм рт. ст..

Статистична обробка матеріалу була проведена за допомогою Microsoft Excel та Medstat. Визначили середнє квадратичне відхилення, що показує, на скільки в середньому відхиляються конкретні значення ознаки від середнього їх значення, та критерій Стьюдента, що передбачається для порівняння лише двох сукупностей, що розподілені за нормальним законом, та вимірювання яких проведено за шкалою інтервалів та відношень. Для порівняння їх середніх величин t-критерій Стьюдента розраховувався за такою формулою:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

де M_1 – середня арифметична першої сукупності (групи), M_2 – середня арифметична другої сукупності (групи), $m_1 = \frac{\sigma_1}{\sqrt{n_1}}$ – середня помилка першої середньої арифметичної, $m_2 = \frac{\sigma_2}{\sqrt{n_2}}$ – середня помилка другої середньої арифметичної, n_1 і n_2 – кількість досліджуваних в 1-ій та 2-ій групі відповідно. Для інтерпретації отриманого значення t-критерію Стьюдента знаходилося число ступенів свободи f за наступною формулою:

$$f = (n_1 + n_2) - 2$$

Після цього визначалося критичне значення t-критерію Стьюдента для необхідного рівня значущості (наприклад, $p = 0,05$) і при даному числі ступенів свободи f .

Результати дослідження та їх обговорення: Початковим етапом дослідження став збір усіх отриманих результатів з оформленням таблиці в Microsoft Excel та визначення показників середнього та пульсового тиску виходячи з формул, що наведені вище.

Таблиця 1.

Показники артеріального тиску у студентів-медиків до паління електронних цигарок

Студент-медик	САТ	ДАТ	АТср	ПТ
1	120	80	93,33	40
2	119	85	96,33	34
3	125	77	93	48
4	127	75	92,33	52
5	110	79	89,33	31
6	120	78	92	42
7	112	74	86,67	38
8	115	81	92,33	34
9	119	82	94,33	37
10	118	80	92,67	38
11	119	79	92,33	40
12	115	75	88,33	40
13	129	77	94,33	52
14	123	79	93,67	44
15	127	78	94,33	49
16	110	78	88,67	32

17	120	79	92,67	41
18	108	76	86,67	32
19	121	77	91,67	44
20	115	75	88,33	40
21	127	77	93,67	50
22	120	78	92	42
23	119	79	92,33	40
24	129	80	96,33	49
25	117	77	90,33	40
26	119	76	90,33	43
27	120	77	91,33	43
28	118	78	91,33	40
29	129	76	93,67	53
30	119	73	88,33	46

Під час розрахунку середніх величин та середнього квадратичного відхилення систолічного, діастолічного, середнього артеріального та пульсового тиску у студентів до паління та після паління отримали наступні данні (табл. 2).

Отримані результати тонометрії до паління свідчать, що показники і систолічного та діастолічного тиску знаходяться в оптимальних межах, тобто систолічний артеріальний тиск менше 120 мм.рт.ст., а діастолічний – менше 80 мм.рт.ст. Середній артеріальний тиск знаходиться в межах норми, верхня межа 90 мм.рт.ст., відхилення в межах 5% , що свідчить про відсутність змін середнього тиску в артеріях протягом завершеного серцевого циклу. Пульсовий тиск також в межах норми.

Показники артеріального тиску на 10 хвилині після паління демонструють збільшення всіх показників артеріального тиску, що не виключає вплив диму, а саме його складових та домішок, на стан серцево-судинної системи, а особливо судинної стінки, викликаючи активацію пресорних систем організму. Хоч і першим етапом впливу диму є взаємодія та

незначні зміни в альвеолах, проте внаслідок анатомо-гістологічних особливостей термінального відділу нижніх дихальних шляхів, увесь склад диму швидко потрапляє до судин шляхом звичайної дифузії, тому збільшення даних показників може розцінюватись як елемент компенсаторної реакції серцево-судинної системи, проте отримані показники не виходять за межі нормальних значень.

Показники артеріального тиску на 50 хв після паління відображають стабілізацію параметрів артеріального тиску внаслідок того, що на організм діє менша доза негативних речовин, порівняно зі звичайним тютюнопалінням, та активуються депресорні системи організму, що направлені на відновлення оптимальних показників артеріального тиску.

Порівнюючи отримані дані, ми бачимо, що загальний рівень систолічного артеріального тиску у обстежених до паління становив – $119,63 \pm 2,4$ мм.рт.ст., та після паління електронної цигарки через 10 хв – $129,1 \pm 1,74$ мм.рт.ст., ($t - 3,17$ ($p \leq 0,05$)). Отримане значення критерія Стьюдента більше $t_{кр}$ (при $f - 58$, $t_{кр} - 2,002$), робимо висновок, що дані відмінності статистично значимі (рівень значущості $p \leq 0,05$).

Загальний рівень діастолічного тиску до паління становив – $77,87 \pm 1,34$ мм.рт.ст., а після паління через 10 хв – $83,78 \pm 0,84$ мм.рт.ст., ($t_{кр} - 2,42$ ($p \leq 0,05$)). Отримане значення критерія Стьюдента більше $t_{кр}$ (при $f - 58$, $t_{кр} - 2,002$), робимо висновок, що дані відмінності статистично значимі (рівень значущості $p \leq 0,05$).

Загальний рівень середнього артеріального тиску у студентів-медиків до паління становив – $91,17 \pm 1,9$ мм.рт.ст., а після паління електронної цигарки через 10 хв – $98,8 \pm 1,9$ мм.рт.ст. ($t_{кр} - 2,32$ ($p \leq 0,05$)). Отримане значення критерія Стьюдента більше $t_{кр}$ (при $f - 58$, $t_{кр} - 2,002$), робимо висновок, що дані відмінності статистично значимі (рівень значущості $p \leq 0,05$).

Таблиця 2. Середні величини та середнє квадратичне відхилення систолічного, діастолічного, середнього артеріального, та пульсового тиску до та після паління у студентів

Показники		САТ	ДАТ	АТср	ПТ
До паління		$119,7 \pm 2,4$	$77,87 \pm 1,3$	$91,17 \pm 1,9$	$39,9 \pm 1,3$
Після паління	На 10 хвилині	$129 \pm 1,8$	$83,7 \pm 0,8$	$98,8 \pm 1,9$	$45,3 \pm 1,3$
	На 50 хвилині	$120,8 \pm 1,5$	$80,1 \pm 1,9$	$93,7 \pm 1,4$	$40,7 \pm 1,8$

Загальний рівень пульсового тиску у студентів-медиків до паління становив – 39,9±1,3 мм.рт.ст., а після паління електронної цигарки через 10 хв – 45,3±1,3мм.рт.ст. ($t_{кр} - 1,92$ ($p \leq 0,05$). Отримане значення критерія Стьюдента більше $t_{кр}$ (при $f - 58$, $t_{кр} - 2,002$), робимо висновок, що дані відмінності статистично незначимі (рівень значущості $p \leq 0,05$).

Висновки: Показаний, завдяки використанню методу тонометрії, вплив паління електронних цигарок на стан організму студентів-медиків. Таким чином, аналізуючи дані, встановили, що загальний рівень систолічного артеріального тиску у обстежених до паління становив – 119,63±2,4 мм.рт.ст., а після паління електронної цигарки через 10 хв – 129,1±1,74 мм.рт.ст., через 50 хв – 120,8±1,5 мм.рт.ст. Тобто, рівень систолічного артеріального тиску зріс через 10 хв у середньому на 7,7 %, проте через 50 хв повернувся до оптимального значення.

Загальний рівень діастолічного тиску до паління становив – 77,87±1,34 мм.рт.ст., а після паління через 10 хв – 83,78±0,84 мм.рт.ст.,

через 50 хв – 80,1±1,9 мм.рт.ст., тобто рівень діастолічного артеріального тиску зріс через 10 хв у середньому на 8,8%, проте через 50 хв – приріст становив 4 %. Дані зміни у нетривалій проміжок часу не є критичними, оскільки організм використовує компенсаторні механізми для стабілізації показників гемодинаміки, проте щоденне паління може призвести до кумулятивних змін з розвитком патології серцево-судинної системи, зокрема ішемії міокарду або серцевої недостатності за лівошлунковим типом, а також ХОЗЛ (Слабкий, Г. О., Красовський, К. С., Поліщук, М. Є., Григоренко, А. А., 2010). Тому не можна віднести паління електронних сигарет до нешкідливого типу звичок.

Конфлікт інтересів: не має ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

Джерела фінансування: це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Балакірева О. М. (2016). Рівень поширення і тенденції вживання тютюну, алкогольних напоїв, наркотичних речовин серед учнівської молоді України: 2011/ОМ Балакіревої (кер. авт. кол.), ТВ Бондар, ЮП Галіч та ін. К.: ТОВ ВПК «ОБНОВА».
- Гусаров Г. В. Добове моніторування артеріального тиску та його оцінка, I – Medic: статті, Г. В. Гусаров. 2017. 1-4.
- Добрянська, О. В. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасної молоді. Здоров'я ребенка, (13, № 5), 456-461
- Коваленко, В. М., Свіщенко, Є. П., & Сіренко, Ю. М. (2015). Настанова з артеріальної гіпертензії. К.: МОРІОН, 364.
- Марков, В. В. (2012). Основы здорового образа жизни и профилактика болезней. М.: Академия, 320.
- Слабкий, Г. О., Красовський, К. С., Поліщук, М. Є., & Григоренко, А. А. (2010). Контроль над тютюном в Україні. Національний звіт.
- Хворостінко, Т. Б., & Григорян, О. В. (2019). Вплив електронних сигарет на організм і здоров'я населення в регіонах України (Doctoral dissertation, ХНМУ).
- Elias, J., Dutra, L. M., Helen, G. S., & Ling, P. M. (2018). Revolution or redux? Assessing IQOS through a precursor product. Tobacco control, 27(Suppl 1), s102-s110.
- Etter, J. F., & Bullen, C. (2018). A longitudinal study of electronic cigarette users. Addictive behaviors, 39(2), 491-494.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Wood, D. A. (2016). 2016 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 34(28), 2159–2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>.

UDC 613.84:616.12-008.331:61-057.875

Sergej Derkach

Student, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine.

Anna Blagaia

Ph.D. Associate Professor of the Department of Hygiene and Ecology # 1, Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine.

**HYGIENIC ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF ELECTRONIC CIGARETTES
ON THE BLOOD PRESSURE
IN MEDICAL STUDENTS' ORGANISM**

Blood pressure is one of the critical indicators of a person's physiological state. This indicator and the pulse reflect the state of the cardiovascular system. Their values can directly or indirectly determine the presence of diseases of the heart and blood vessels, and other organs. Therefore, determination of blood pressure among people of different levels of health is an urgent task of modern medicine. The aim of the work: hygienic assessment and monitoring of blood pressure in medical students smoking e-cigarettes. Materials and methods: Quantitative and qualitative analysis of the level of systolic, diastolic pressure, mean arterial and pulse pressure in medical students aged 18-23 years, before and after smoking e-cigarettes was carried out. Results: The findings of the study fully reflect the importance of tonometry. Thus, the level of systolic blood pressure increased after 10 minutes by an average of 7.7%, but after 50 minutes returned to optimal value. The level of diastolic blood pressure increased after 10 minutes by an average of 8.8%, but after 50 minutes – an increase of 4%. Conclusions: This type of changes in the short period are not critical, as the body's compensatory mechanisms stabilize hemodynamic parameters, but daily smoking can lead to the development of COPD, as well as pathology of the cardiovascular system, including myocardial ischemia or heart failure. Therefore, smoking e-cigarettes cannot be attributed to a harmless type of habit.

Key words: blood pressure, electronic cigarettes, tonometry, medical students, health.

УДК 613.84:616.12-008.331:61-057.875

Деркач Сергей Александрович

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

Благая Анна Викторовна

РК.мед.н. доцент кафедры гигиены и экологии № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВПЛИЯНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ)

Артериальное давление является одним из ключевых показателей физиологического состояния человека. Этот показатель, так же, как и пульс, отражают состояние работы сердечно-сосудистой системы и по их величинам можно прямо или косвенно в общем определить наличие заболеваний, как сердца и сосудов, так и других органов. Поэтому определение показателей артериального давления среди представителей разных по уровню здоровья групп населения является актуальной задачей современной медицины. Цель работы: гигиеническая оценка и мониторинг показателей артериального давления у студентов-медиков при курении электронных сигарет. Материалы и методы. Проведен количественный и качественный анализ уровня систолического и диастолического давления, среднего артериального и пульсового давления у студентов-медиков возрастной категории от 18-23 лет, до и после курения электронных сигарет. Результаты. Данные, полученные в ходе исследования вполне отражают важность показателей тонометрии. Так, уровень систолического артериального давления вырос через 10 мин в среднем на 7,7%, однако через 50 мин вернулся к оптимальному значению. Уровень диастолического артериального давления вырос через 10 мин в среднем на 8,8%, однако через 50 мин -прирост составил 4%. Выводы: Данные изменения в непродолжительный промежуток времени не являются критическими, так как организм использует компенсаторные механизмы для стабилизации показателей гемодинамики, однако ежедневное курение может привести к развитию ХОБЛ, а также патологии сердечно-сосудистой системы, в частности ишемии миокарда или сердечной недостаточности по левожелудочковому типу. Поэтому нельзя отнести курение электронных сигарет к безвредному типу привычек.

Ключевые слова: артериальное давление, электронные сигареты, тонометрия, студенты-медики, здоровье.

УДК 612.17:614.21:323.3

DOI: 10.32345/USMJ.3(117).2020.17-22

Іванюк Анатолій

Кандидат медичних наук, завідувач Центру кардіохірургії КП КОР «Київська обласна клінічна лікарня», м. Київ, Україна

Канюра Олександр

Доктор медичних наук, професор, НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ОРГАНІЗАЦІЇ КАРДІОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ СІЛЬСЬКОМУ НАСЕЛЕННЮ НА ДУМКУ ЛІКАРІВ КАРДІОЛОГІВ

Анотація. *Мета роботи* - за матеріалами соціологічного опитування лікарів-кардіологів вивчити стан, проблеми та шляхи вдосконалення організації кардіологічної допомоги сільським жителям.

Матеріали і методи. *За спеціально розробленою анкетною проведено соціологічне дослідження, яке охопило репрезентативну вибірку, що налічувала 352 лікаря-кардіолога з усіх регіонів України.*

Результати. *Основними проблемам організації кардіологічної допомоги сільському населенню, за матеріалами соціологічного опитування лікарів кардіологів, є: недофінансування закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), нерівномірна укомплектованість лікарями і середніми медичними працівниками, низька оплата праці медичного персоналу, велике навантаження, недостатнє оснащення ЗОЗ медичною апаратурою, слабка профілактична робота. Основними напрямками удосконалення кардіологічної допомоги сільському населенню, на думку лікарів-кардіологів України, є: підвищення фінансування ЗОЗ (91,5±1,5%); підвищення оплати праці (87,2±1,8%); запровадження обов'язкового соціального медичного страхування (81,8±2,1%); запровадження механізмів економічної мотивації персоналу (89,8±1,6%); оснащення ЗОЗ лікувально-діагностичним обладнанням (73,9±2,3%); підвищення якості післядипломної підготовки лікарів-кардіологів (78,2±1,9%); запровадження системи моніторингу якості медичної допомоги (66,9±4,9%); збільшення господарчої та юридичної самостійності ЗОЗ (78,1±2,2%); запровадження механізмів державно-приватного партнерства зі збереженням ЗОЗ у власності держави (79,3±2,2%).*

Висновки. *Проведене соціологічне дослідження дозволило встановити, що основні параметри організації кардіологічної допомоги сільському населенню України не відповідають економічним реаліям часу і вимагають модернізації.*

Ключові слова. *хвороби системи кровообігу, сільське населення, кардіологічна допомога, соціологічні дослідження.*

Вступ

Як відомо, впродовж останніх років кардіологія просунулася далеко вперед: з'явилися методики, які дозволяють допомогти тим пацієнтам, які раніше вважалися безнадійними. Проте, усі розуміють, що саме по собі існування нових методів діагностики і лікування мало що дає пересічному хворому: медична допомога повинна бути не тільки сучасною,

але і доступною (Коваленко, В. М., & Дорогой, А. П., 2016).

І в цьому сенсі ми у своєму дослідженні намагалися з'ясувати, як виглядає кардіологічна допомога сільському населенню на думку лікарів-кардіологів, які знають проблему зсередини і фактично є експертами щодо організаційних механізмів системи, у якій вони працюють. Шляхом соціологічного опитуван-

ня лікарів може бути «здійснено соціологічне осмислення стану системи охорони здоров'я, як найважливішої сфери суспільства і його соціальних інститутів, ролі і місця медицини, охорони здоров'я, лікаря і пацієнта» (Решетников А. В. 2007).

Ефективна робота на рівні районної поліклініки здатна знизити смертність від хвороб системи кровообігу (ХСК) на 50% (Лозовская А. 2011). І це можливе лише за умови, якщо лікарі первинної ланки охорони здоров'я, на плечах яких цілком лежить відповідальність за ефективність профілактики ХСК, будуть одержувати адекватну грошову компенсацію за свою працю (Лозовская А. 2011).

Мета роботи - за матеріалами соціологічного опитування лікарів-кардіологів вивчити стан, проблеми та шляхи вдосконалення організації кардіологічної допомоги сільським жителям.

Матеріали і методи. За спеціально розробленою анкетною, що містила 23 запитання і 55 підпитань, у 2020 р. проведено соціологічне дослідження, яке охопило репрезентативну вибірку - 352 лікарів-кардіологів з усіх областей України. Анкети заповнювалися респондентами анонімно. Показник повернення анкет склав 97,0%. Статистична обробка результатів соціологічного дослідження передбачала використання методів статистичного групування, табличного зведення, аналізу абсолютних і відносних рядів розподілу, оцінки статистичної достовірності результатів соціологічного опитування та виконана за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати дослідження

Аналізуючи результати дослідження, ми враховували, що матеріали соціологічного опитування інтегрують відображення об'єктивного стану організації системи медичної допомоги області, яка працює у складних умовах ринкової економіки та емоційне сприйняття її групою професіоналів - лікарів-кардіологів, які безпосередньо працюють у даній системі.

У соціологічному дослідженні взяли участь 352 лікарі-кардіологи з усіх областей України, які надають медичну допомогу пацієнтам з ХСК у медичних закладах різного рівня.

У результаті опитування встановлено, що серед респондентів переважали жінки - 63,6±2,6%. Питома вага лікарів-кардіологів у віці 30 - 49 років складала 43,8±2,6 %, у віці старше 50 років - 37,2 ±2,6%, до 30 років - 19,0 ±2,1%.

Найбільш численною була група лікарів зі стажем роботи понад 10 років, на частку яких припадало 51,1±2,7%, від 5 до 10 років - у 33,5±2,5%, менше 5 років - 15,3 ±1,9% респондентів.

Критерієм оцінки рівня кваліфікації медичного працівника є його категорія. Серед атестованих лікарів переважали фахівці з вищою кваліфікаційною категорією - 63,1±2,6%.

Одна четверта частина (25,0 ±2,3%) лікарів - мала першу категорію, 8,8 ±1,5% - другу і 3,1±0,9% опитаних кваліфікаційної категорії не мали.

Результати анкетування засвідчили, що один раз на 5 років підвищують свою кваліфікацію 64,8±2,5% лікарів, роблять це частіше ніж один раз на 5 років - 35,2 ±2,5% респондентів. Курси очного навчання тривалістю 2- 4 тижні пройшли 55,7±2,6% лікарів, дистанційне навчання (телемедичні лекції і т.п.) - 26,4±2,4%, відвідували конференції, семінари, лекції - 14,5 ±1,9%.

Публікації у фахових виданнях впродовж останніх 3-х років мали тільки 17,9±2,0%, а брали участь у науково-практичних конференціях впродовж останніх трьох років - 27,6 ±2,4% лікарів-кардіологів.

На думку лікарів, які взяли участь у дослідженні, основними проблемами при отриманні професійної інформації були фінансові обмеження - 64,8 ±2,5% і брак часу - 60,2 ±2,6%. Рідше називалися віддаленість від інформаційних центрів - 48,0±2,5%, мовний бар'єр - 45,7 ±2,7% (для іноземних джерел інформації), відсутність бібліотек - 44,0 ±2,6%.

Результати опитування лікарів-кардіологів засвідчили, що більшість 68,5 ±2,5% респондентів були задоволені своєю професійною діяльністю. Разом з тим, зовсім не задоволеними виявилось 8,2 ±1,5%.

Основними причинами невдоволеності професійною діяльністю лікарями названі: відсутність механізмів економічної мотивації персоналу (89,8±1,6%), низький рівень оплати праці (87,2 ±1,8%), велике робоче наванта-

Чинники	% лікарів які відзначили вплив чинника (P±m%) n = 352
Покращення фінансування ЗОЗ	91,5 ±2,5%
Підняття економічної ефективності діяльності ЗОЗ	89,8±1,6%
Запровадження механізмів матеріальної зацікавленості персоналу	78,7±2,2%
Підвищення якості післядипломної підготовки лікарів - кардіологів	78,1±2,2%
Покращення матеріально-технічної бази ЗОЗ	73,9±2,3%
Орієнтованість на пацієнта	70,2±2,4%
Запровадження системи моніторингу якості медичної допомоги	66,8±2,5%
Зниження норми навантаження медичних працівників	54,8±2,7%
Надання можливості кар'єрного росту персоналу	53,1±2,7%
Створення сприятливої атмосфери у колективі	50,0±2,7%
Доукомплектування штату лікарів і середнього медичного персоналу	43,3±2,6%

Таблиця 1. Чинники, які впливають на якість кардіологічної допомоги сільському населенню (за результатами соціологічного опитування лікарів-кардіологів)

ження (66,2 ±2,5%) і, відповідно, відсутність часу на самопідготовку за фахом (56,8 ±2,5%).

Крім того, вагомою проблемою, на думку лікарів-кардіологів, є недостатнє оснащення ЗОЗ лікувально-діагностичним та лабораторним обладнанням (77,0 ±2,5%).

Стан організації медичної допомоги у своєму ЗОЗ більшість лікарів-кардіологів оцінили як гарний (65,8±2,5%). Разом з тим, 7,0±2,5% - як незадовільний.

Респонденти у своїх відповідях визначили чинники, які впливають на якість надання кардіологічної допомоги сільському населенню України (табл.1).

На думку респондентів, серед чинників, які можуть сприяти підвищенню якості медичної допомоги, найбільш важливими є поліпшення фінансування та підняття економічної ефективності ЗОЗ, запровадження механізмів матеріальної зацікавленості персоналу, підвищення якості післядипломної підготовки лікарів-кардіологів, покращення матеріально-технічної бази ЗОЗ і орієнтація у роботі на пацієнта.

Менше значення мали можливість кар'єрного росту, сприятлива атмосфера у колективі, доукомплектування штатів лікарів і середнього медичного персоналу і зменшення тривалості робочого часу.

Респонденти вважають, що вирішенню проблем охорони здоров'я допоможе: збільшення господарчої та юридичної самостійності ЗОЗ (88,6±1,7%), прийняття закону про обов'язкове медичне страхування (81,9±2,1%) та запровадження у сфері охорони здоров'я механізмів державно-приватного партнерства зі збереженням ЗОЗ у власності держави (79,3±2,2%).

Модернізація системи охорони здоров'я передбачає активне запровадження стандартів медичної допомоги. При вивченні думки лікарів-кардіологів щодо існуючих стандартів із надання кардіологічної допомоги, було встановлено, що обсяг перерахованих у стандартах обстежень, методів лікування, консультацій фахівців необхідно змінити (56,3±2,6%). Третина (36,5±2,6%) опитаних вважає, що слід збільшити кількість досліджень і консультацій фахівців, в той час як 19,6±2,1% опитаних, навпаки, зменшити.

Основним фактором, який впливає на невиконання стандартів, на думку респондентів, є відсутність відповідного лікувально-діагностичного обладнання (55,7±2,6%) та необхідних лікарських засобів (63,3±2,6%). Майже третина (30,7±2,5%) лікарів-кардіологів вважає, що виконанню стандартів перешкоджає недостатня кваліфікація персоналу.

На думку $19,0 \pm 2,1\%$ кардіологів, виконанню стандартів нічого не заважає.

Відсутність відповідного обладнання позначається і на можливостях обстеження пацієнтів. Так на запитання: «Чи доводиться Вам направляти пацієнтів на обстеження до приватних ЗОЗ?» Більше половини респондентів відповіли ствердно ($57,7 \pm 2,6\%$).

Можливість проконсультувати пацієнта у іншого фахівця через інтернет в системі online відзначили $39,8 \pm 2,6\%$ опитаних, а можливість призначити всі необхідні лікарські препарати хворим з ХСК $48,5 \pm 2,5\%$ респондентів.

Відповідаючи на запитання анкети щодо доступності для лікарів аналітичної інформації за фінансовими показниками роботи ЗОЗ, показникам задоволеності пацієнтів, якості обслуговування та сервісу, за статистичними показниками діяльності ЗОЗ, позитивну відповідь надали менше половини респондентів. Таким чином, більша половина опитаних не бере участі в аналізі роботи свого ЗОЗ.

Впродовж останніх років в Україні, як і у Європейському регіоні в цілому (Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B., 2013), особлива увага приділяється профілактиці хвороб системи кровообігу шляхом впливу на поширеність відомих факторів ризику (Максимова, Т. М., Лушкіна, Н. П., & Огрызко, Е. В., 2012).

Результати опитування засвідчили, що ставлення переважної більшості ($61,1 \pm 2,6\%$) пацієнтів до профілактичних заходів є позитивним, хоча $12,5 \pm 1,8\%$ пацієнтів до них ставляться негативно. Така ситуація у певній мірі залежить і від лікарів. Так на запитання: «Чи даєте Ви пацієнтам рекомендації щодо профілактичних заходів?», позитивно відповіли $62,8 \pm 2,6\%$ респондентів. Не дають рекомендації через брак часу - $22,2 \pm 2,2\%$ і здійснюють це лише на прохання пацієнта - $15,1 \pm 1,9\%$.

На думку $84,4 \pm 1,9\%$ лікарів-кардіологів, позитивним фактором, що сприяє зростанню доступності та якості кардіологічної допомоги для сільських жителів є прийняття цільових програм профілактики та програм, націлених на поліпшення матеріально-технічної бази ЗОЗ.

Висновки

Аналіз результатів соціологічного опитування лікарів-кардіологів засвідчив, що основними проблемами організації кардіологічної допомоги сільському населенню є: недофінансування ЗОЗ, нерівномірна укомплектованість лікарями і середніми медичними працівниками, низький рівень оплати праці медичного персоналу, велике навантаження, недостатнє оснащення ЗОЗ медичною апаратурою, слабкість профілактичної роботи. Основними напрямками удосконалення організації кардіологічної роботи з сільським населенням, на думку лікарів-кардіологів України, є: підвищення фінансування ЗОЗ ($91,5 \pm 1,5\%$); підвищення рівня оплати праці ($87,2 \pm 1,8\%$); запровадження обов'язкового медичного страхування ($81,8 \pm 2,1\%$); запровадження механізмів економічної мотивації персоналу ($89,8 \pm 1,6\%$); оснащення ЗОЗ сучасним лікувально-діагностичним обладнанням ($73,9 \pm 2,3\%$); підвищення якості післядипломної підготовки лікарів-кардіологів ($78,2 \pm 1,9\%$); запровадження системи моніторингу якості медичної допомоги ($66,9 \pm 4,9\%$); збільшення господарчої та юридичної самостійності ЗОЗ ($78,1 \pm 2,2\%$); запровадження механізмів державно-приватного партнерства зі збереженням ЗОЗ у власності держави ($79,3 \pm 2,2\%$).

Таким чином, існуюча система надання кардіологічної допомоги сільському населенню потребує модернізації її організаційних складових.

ЛІТЕРАТУРА

Коваленко, В. М., & Дорогой, А. П. (2016). Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні.

Лозовская А. (2011). Российская кардиология: из прошлого в будущее. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология, (4).

Решетников А. В. (2007). Социология медицины. М.: Гэотар-Медиа.

Максимова, Т. М., Лушкіна, Н. П., & Огрызко, Е. В. (2012). Проблемы медицинского обеспечения кардиологических больных. Вестник Российской академии медицинских наук, 67(3).

Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. (2013). Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Под редакцией Shanthi Mendis, Pekka Puska и Bo Norrving.

Ivanyuk Anatoliy

Candidate of Medical Sciences, Head of the Cardiac Surgery Center of the Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Kanyura Alexander

Doctor of Medical Sciences, Professor, NMU named after OO Bogomolets, Kyiv, Ukraine

ROBLEMS AND WAYS TO IMPROVE THE ORGANIZATION OF CARDIOLOGICAL CARE TO THE RURAL POPULATION, IN THE CARDIOLOGISTS OPINION

The aim: to study the state, problems and ways of improving the organization of cardiological care for the rural population in Ukraine based on the materials of a sociological survey of cardiologists.

Material and methods. The sociological research was carried out according to a specially developed program and covered 352 cardiologists from all regions of Ukraine.

Results. The main directions for improving the organization of cardiological care, according to cardiologists opinion, are to increase funding for health care institutions ($91,5\pm 1,5\%$), increase wages ($87,2\pm 1,8\%$), introduce social medical insurance ($81,8\pm 2,1\%$) and mechanisms for economic motivation of personnel ($89,8\pm 1,6\%$); equipping health care institutions with modern medical and diagnostic equipment ($73,9\pm 2,3\%$); improving the quality of postgraduate training of cardiologists ($78,2\pm 1,9\%$); introduction of a health care quality monitoring system ($66,9\pm 4,9\%$); an increase in the economic and legal independence of health care institutions ($78,1\pm 2,2$); introduction of public-private partnership mechanisms with preservation of health care institutions in state ownership ($79,3\pm 2,2\%$).

Conclusions. The sociological study found that the main parameters of the organization of cardiological care for the rural population of Ukraine do not correspond to the economic realities of the time and require modernization.

Key words: diseases of the circulatory system, rural population, cardiological care, sociological research.

Иванюк Анатолий

Киевская областная клиническая больница г. Киев, Украина.

Канюра Александр

Доктор медицинских наук, профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ СЕЛЬСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ, ПО МНЕНИЮ ВРАЧЕЙ-КАРДИОЛОГОВ

Цель работы - по материалам социологического опроса врачей-кардиологов изучить состояние, проблемы и пути совершенствования организации кардиологической помощи сельскому населению Украины.

Материалы и методы. По специально разработанной анкете проведено социологическое исследование, которое охватило репрезентативную выборку, насчитывающую 352 кардиолога со всех регионов Украины.

Результаты. Основными проблемами организации кардиологической помощи сельскому населению, по материалам социологического опроса врачей-кардиологов, являются: недофинансирование учреждений здравоохранения (УЗ), неравномерная укомплектованность врачами и средними медицинскими работниками, низкая оплата труда медицинского персонала, большие нагрузки, недостаточное оснащение УЗ медицинской аппаратурой, слабая профилактическая работа. Основными направлениями усовершенствования организации кардиологической помощи сельскому населению, по мнению врачей-кардиологов Украины, являются: - повышение финансирования УЗ - $91,5 \pm 1,5\%$, повышение оплаты труда - $87,2 \pm 1,8\%$, введение обязательного медицинского страхования - $81,8 \pm 2,1\%$, внедрение механизмов экономической мотивации персонала - $89,8 \pm 1,6\%$; оснащение УЗ современным лечебно-диагностическим оборудованием - $73,9 \pm 2,3\%$; повышение качества последипломной подготовки врачей-кардиологов - $78,2 \pm 1,9\%$; внедрение системы мониторинга качества медицинской помощи - $66,9 \pm 4,9\%$; увеличение хозяйственной и юридической самостоятельности УЗ $78,1 \pm 2,2\%$; внедрение механизмов государственно-частного партнерства с сохранением УЗ в собственности государства - $79,3 \pm 2,2\%$.

Выводы. Проведенное социологическое исследование позволило установить, что основные параметры организации кардиологической помощи сельскому населению Украины не соответствуют экономическим реалиям времени и требуют модернизации.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, сельское население, кардиологическая помощь, социологические исследования.

UDC 616-006.66:618.19-006-08
DOI: 10.32345/USMYJ.3(117).2020.23-35

Клімук Богдана Тарасівна

Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна

Поліник Світлана Іванівна

Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна

Рибченко Людмила Анатоліївна

К.м.н., Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна

Захарцева Любов Михайлівна

Д.м.н., проф., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Дуган Олексій Мартем'янович

Д.б.н., проф., Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна

Клименко Сергій Вікторович

Д.м.н., проф., Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

АСОЦІАЦІЯ ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ *FGFR2*, *LSP* ТА *LOC643714* З

З РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ПОЗИТИВНОГО МУТАЦІЙНОГО СТАТУСУ ГЕНА *HER-2/NEU* У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Анотація. Рак молочної залози є переважно результатом дії генетичних та екологічних факторів, що призводять до накопичення мутацій в основних регуляторних генах. Генетична схильність до цієї онкопатології може бути обумовлена мутаціями у окремих генах, таких як *BRCA1* та *BRCA2*, або кумулятивним ефектом у результаті взаємодії генів низької пенетрантності. В роботі розглянуто алелі, що визначають ризик розвитку раку молочної залози з високим та низьким рівнем пенетрантності та обговорюються поточні зусилля щодо виявлення додаткових генів сприйнятливості. Визначення генів схильності є передумовою індивідуалізованої оцінки ризику раку молочної залози та зменшення захворюваності на рак молочної залози. Основною метою даного дослідження є визначення асоціативних зв'язків поліморфних варіантів *rs2981582* і *rs1219648* гена *FGFR2*, *rs3817198* гена *LSP* та *rs3803662* гена *LOC643714* з ризиком виникнення раку молочної залози та розвитком позитивного мутаційного статусу гена *Her-2/neu*. Група обстежених включала 300 жінок з гістологічно підтвердженим діагнозом раку молочної залози. На матеріалах пухлинних тканин цих пацієнток проводили флуоресцентну гібридизацію *in situ* для визначення ампліфікаційного статусу гена *Her-2/neu*. Розподіл генотипів та алелей проводили шляхом полімеразно-ланцюгової реакції в реальному часі для наступних поліморфних варіантів *rs1219648* гена *FGFR2* ($n = 44$), *rs2981582* гена *FGFR*, ($n = 99$), *rs3817198* гена *LSP1* ($n = 75$) та *rs3803662* гена *LOC643714* ($n = 82$). Серед досліджуваних генотипів поліморфних варіантів *rs3817198* гена *LSP1*, *rs3803662* гена *LOC643714*, *rs2981582* та

rs1219648 гена FGFR2, із включенням алелі ризику, не було визначено асоціації із схильністю до розвитку раку молочної залози у жінок відповідно до мультиплікативної моделі успадкування ($p > 0,05$). При кододомінантній моделі успадкування, спостерігається асоціативний зв'язок з ризиком виникнення раку молочної залози та поліморфізмами rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 та rs2981582 гена FGFR2 при гомозиготних генотипах по рідкісних алелях ($p < 0,05$). Жінки, що хворі на рак молочної залози та мають позитивний ампліфікаційний статус гена Her-2/neu, частіше були носіями алелі ризику G (OR = 4,80; 95 % CI 1,21–28,04, $p < 0,05$) та генотипу GG (OR = 5,82; 95 % CI 1,38–16,74, $p < 0,05$) поліморфізма rs3803662 гена LOC643714 порівняно з групою жінок із негативним ампліфікаційним статусом гена Her-2/neu у пацієнток з діагнозом рак молочної залози. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для пошуку додаткових генетичних предикторів розвитку раку молочної залози та позитивного мутаційного статусу гена Her-2/neu.

Ключові слова: FGFR2, LOC643714, LSP, генетичний поліморфізм, мутаційний статус гена Her-2/neu, рак молочної залози.

Вступ. За даними GLOBOCAN 2018, у жінок всього світу найчастіше діагностованою злоякісною пухлиною та провідною причиною смерті є рак молочної залози (PMЗ) (Bray et al., 2018). Відомо, що PMЗ – гетерогенне захворювання зі змінним прогнозом та клінічними характеристиками та комбінованим ефектом генетичної та негенетичної етіології. У діагностиці та розвитку PMЗ важливим є генетичні аспекти. Спорадичний PMЗ часто зумовлений мутацією генів спадкової схильності. Його частка, в залежності від популяції, складає приблизно 5–10 % від всієї кількості підтверджених карцином в молочній залозі (Goldberg & Borgén, 2006).

У осіб з обтяженим PMЗ сімейним анамнезом, що є носіями мутацій задіяних в онкопатогенезі генів, індивідуальний ризик розвитку спадкового PMЗ збільшується порівняно з особами з відсутністю даної патології у родині. Наприклад, ризик розвитку PMЗ у пацієнтів, у яких визначені мутації генів високої пенетрантності (BRCA1, BRCA2, TP53, RAD51) збільшується у 10 разів, в генах середньої (CHEK2, BRIP1, PALB2, ATM) та низької пенетрантності (FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1) – у 2–5 та у 2 рази, відповідно (Turashvili & Brogi, 2017).

Багатофакторна парадигма успадкування дає змогу проаналізувати співвідношення генотипу пацієнтів з PMЗ для детекції нових ділянок генів ризику. Кілька варіантів низького ризику, які знаходяться в межах інтрону,

включаючи сегменти ДНК, які не кодують білки чи регуляторні області, були ідентифіковані у наступних генах FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 (2q35, 6q22,33, 8q24). Основна частина з цих досліджень проводилась серед жінок європейського походження, в сміжних дослідженнях на популяції азіатських жінок було виявлено приблизно половину ідентифікованих локусів (Dankova et al., 2019). Це може пояснюватися нерівноважністю генів у досліджуваних популяціях. В якості інших факторів можуть виступати відмінність в чисельності населення, сімейна історія, стан менопаузи та статус пухлинного рецептора естрогена (ER), рецептора прогестерона (PR), мутаційний статус гена Her-2/neu (Fejerman & Ziv, 2008).

Вважається, що варіанти генів FGFR2, LOC643714 та LSP1 з низьким рівнем ризику розвитку PMЗ мають більший вплив на групи підвищеного ризику, ніж на спорадичні випадки. Шанси, притаманні цим варіантам, не високі (відносний ризик від 1,1 до 1,3), але їх гетерозиготний стан зустрічається часто (Alshammari, 2019).

Без знання інших модифікованих чи взаємодіючих факторів клінічна корисність доказів, отриманих з таких варіантів, незначна.

Інструментом вибору визначення зв'язку між ризиком захворювання та загальними генетичними змінами, після завершення проекту «Проект Геном людини», став повногеномний пошук асоціацій (Genome-Wide Association Studies – GWAS). Завдяки GWAS

було знайдено перші варіанти ризику РМЗ, що знаходились в локусі FGFR2. Підсилення дії та гіперекспресія гена FGFR2 спостерігається в 10–15 % РМЗ. Більш детальні дослідження зміцнили дану асоціацію, при цьому виявили 90 додаткових локусів генів, які були пов'язані з ризиком розвитку РМЗ. Спадкові фактори впливають на ризик РМЗ на ряду з клінічними характеристиками РМЗ, такими як рецептор естрогена або статус гена Her-2/neu (Cox et al., 2016).

За рекомендаціями ASCO/CAP 2018 року, для інтерпретації FISH-досліджень мутаційного статусу гена Her-2/neu, кількість випадків РМЗ з сумнівним (невизначеним) результатом досліджуваного гена значно зростає (12,2 %), у порівнянні з попередніми редакціями 2013 та 2007 років (6,6 % та 1,9 %, відповідно) (Klimuk et al., 2019). Для уточнення мутаційного статусу пропонується провести повторне проведення імуногістохімічного дослідження наявності білка Her-2/neu на поверхні пухлинної клітини, що є, в ряді випадків, неможливим. Тому для пошуку сурогатних маркерів позитивного чи негативного ампліфікаційного статусу гена Her-2/neu в роботі проводиться співставлення даних щодо впливу SNP на патогенез пухлинних клітин в молочній залозі жінок української популяції.

Дослідження асоціації поліморфізмів вказаних генів з наявністю ампліфікації гена Her-2/neu в клітинах РМЗ дозволяє оцінити роль генетичного апарату в розвитку Her-2/neu-позитивного/негативного РМЗ.

Аналіз опублікованих досліджень щодо вивчення молекулярно-генетичних маркерів РМЗ дав можливість відібрати перспективні гени-кандидати до схильності розвитку цієї окопатології з урахуванням її патогенезу.

Мета дослідження: визначити асоціативні зв'язки генотипів поліморфізмів rs2981582 і rs1219648 гена FGFR2, rs3817198 гена LSP та rs3803662 гена LOC643714 з ризиком виникнення РМЗ та мутаційним статусом гена Her-2/neu.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: В дослідженні з визначення мутаційного статусу гена Her-2/neu включено пацієнок з гістологічно підтвердженим діагнозом РМЗ (n = 300).

Групу хворих було сформовано з Київського міського клінічного онкологічного центру, Національного інституту раку та Київського обласного онкологічного диспансеру. Вік пацієнок на момент встановлення діагнозу РМЗ складав від 31 до 59 років (середній вік $48,8 \pm 6,7$ років). Зразки пухлин РМЗ були зібрані в патологоанатомічних відділеннях медичних закладів, де лікували хворих. В роботі аналізували розподіл генотипів та алелей наступних поліморфних варіантів: rs1219648 (на хромосомі 10q26 в інтроні гена FGFR2, n = 44), rs2981582 (на хромосомі 10q26 в інтроні гена FGFR2, n = 99), rs3817198 (на хромосомі 11p15 в інтроні гена LSP1, n = 75) та rs3803662 (на хромосомі 16q12 в ділянці гена LOC643714, що не кодує транскрипт, n = 82). Для визначення генетичних поліморфізмів проводили виділення геномної ДНК зі зразків периферичної крові, використовуючи набір NeoPrep100 DNA Magnet (NeoGene, Україна) та з фіксованих формаліном і залитих парафіном зразків тканини пухлини, за використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Micro Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина).

Визначення поліморфних варіантів rs1219648 та rs2981582 гена FGFR2, rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу на ампліфікаторі LightCycler II (Roche, Швейцарія) з використанням специфічних праймерів та зондів. Загальний об'єм реакційної суміші складав 20 мкл та містив 10,4 мкл води для ПЛР, 1,0 мкл Reagent Mix, 2,0 мкл FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostics, Німеччина), 1,6 мкл MgCl₂ та 5,0 мкл кожного зразка ДНК. Набір Reagent Mix містив з попередньо змішані праймери, а набір HybProbes – пару олігонуклеотидних зондів, що можуть гібридуватися поруч на ДНК-матриці, причому один з таких зондів мічений флуоресцентом на 3'-кінці (3fl), а інший – червоним барвником на 5'-кінці (5LC).

Послідовності праймерів та зондів були підбрані з використанням програми dpSNP Short Genetic Variations v141001 («TIB MOLBIOL», Німеччина). Праймери синтезовані фірмою «TIB MOLBIOL» (Німеччина),

Поліморфізм	Праймер	Послідовність (5' → 3')
rs2981582 гена FGFR2	прямий	CATCGCCACTTAATGAACCTGTTTG
	зворотній	GGAGAGTCCACCTGGTGCCTGCCTG
rs3817198 гена LSP1	прямий	TCACCTGATACCAGATTCAAACCTCTC
	зворотній	GCTCATTTCACTAGAGTCAGCCCGG
rs3803662 гена LOC643714	прямий	CTCTCCTTAATGCCTCTATAGCTGTC
	зворотній	CTTAGCGAAGAATAAAACTGTGGAC
rs1219648 гена FGFR2	прямий	AGCACGCCTATTTTACTTGACACAC
	зворотній	CTCTTCAAGGATGGCCATGGCTTGT

Таблиця 1. Праймери для визначення досліджуваних поліморфізмів генів FGFR2, LSP1 та LOC643714.

зонди – синтезовані фірмою Roche Diagnostics (Німеччина). Праймери для визначення досліджуваних поліморфізмів генів FGFR2, LSP1, LOC643714 представлені в таблиці 1.

Ампліфікацію розпочинали з «гарячого старту» (попереднє прогрівання робочої суміші 10 хв при 95°C) з подальшим проведенням 45 циклів власне реакції, етапи якої мали такі характеристики: денатурація – 95°C, 10 с; відпал – 60°C, 10 с; елонгація – 72°C, 15 с. Криву плавлення отримували за умов охолодження та поступового нагріву продукту реакції від 40°C до 95°C з кроком 0,2°C.

На кожному етапі відбувалася фіксація сигналу у відповідних спектрах флуоресценції. Після успішного проведення ампліфікаційної реакції переходили до аналізу отриманих даних в режимі реального часу згідно рекомендацій фірми-виробника приладу.

Мутаційний статус гена HER-2/neu визначали за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ*. Для дослідження брали резекційний матеріал карциноми, фіксованої з використанням формаліну, залитої в парафін та нарізаної мікротомом МНТ-84 (товщина 4–5 мкм). Для очищення від парафіну, використовували три зміни орто-ксілолу (по 5 хв). Після депарафінізації зразків, проводили регідратацію етанолом: в 100, 90 і 70 % розчинах (по 5 хв). Після цього зразки ополіскували в PBS та прогрівали в цитратному буфері на паровій бані 30 хв. Ферментну обробку тканин проводили шляхом інкубування в розчині протеази в PBS концентрацією 100 мкг/мл (3 хв, 37°C). Препарати промивали в PBS в емкостях Копліна за

кімнатної температури, дегідратацію проводили розчинами етанолів: 70, 90 і 100 %-му (по 2 хв). Для денатурації використовували 70 % розчин формаміду в 2×SSC (15 хв, 75°C). Після чого проводили повторно дегідратацію попередньо охолодженими спиртами (–20°C). Денатурацію проби HER-2/neu (PathVysion, DNA Probe) здійснювали шляхом нагріву до 75°C (5 хв). Готову до використання пробу наносили на підготовлений препарат тканини. Після чого проводили етап гібридизації шляхом інкубування зразків 15 годин в термостаті за сталої температури 37°C. Пост-гібридизаційну відмивку препаратів від залишку гібридизаційного реагенту здійснювали шляхом промивання в розчині NP 40 (0,3 %) в 2×SSC (2 хв, 73°C). Для фарбування ядер використовували розчин DAPI (150 нг/мл). Зразки після всіх етапів фарбування залишали в морозильній камері (–20°C).

Аналіз препаратів проводили за допомогою флуоресцентного мікроскопу Olympus BX 51 з ртутною лампою 100 Вт та набором фільтрів DAPI, FITC, Cy3. Для аналізу одного зразка брали від 20 до 60 клітин. Відповідно до рекомендацій ASCO 2018 щодо випадків з позитивним результатом відносили зразки, які характеризувалися співвідношенням кількості сигналів гена Her-2/neu до центромери більше або рівне 2,0 і середньою кількістю копій самого гена $\geq 4,0$ сигналів на клітину. Відсутність ампліфікації в клітинах вважали при співвідношенні (Her-2/neu)/CEP17 < 2 та середній кількості копій Her-2/neu < 4,0 сигналів на клітину.

Генотип/ алель	Частоти		χ^2 [p]	OR	
	Дослід (n = 75)	Контроль (n = 18408)		значення	95 % CI
Мультиплікативна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
T	0,667	0,706	1,11 [0,29]	0,83	0,59–1,17
C	0,333	0,294		1,20	0,85–1,69
Домінантна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
TT	0,533	0,498	0,36 [0,55]	1,15	0,73–1,81
CC + CT	0,467	0,502		0,87	0,55–1,37
Рецесивна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
TT + CT	0,800	0,914	12,74 [0,00]	0,38	0,21–0,67
CC	0,200	0,086		2,64	1,50–4,66

Таблиця 2. Розподіл у дослідній та контрольній групах частоти алелей та генотипів поліморфізму rs3817198 гена LSP1 залежно від моделі успадкування

Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Державної установи Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України.

Дослідження було погоджене з Комітетом медичної етики ДУ "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України" та проводилося згідно принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України.

Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням тесту Фішера, критерію Пірсона. Для порівняння груп хворих на РМЗ із позитивним та негативним статусом гена Her-2/neu щодо наявності обраних поліморфізмів, використовували адитивну модель успадкування (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів). Дані експериментів опрацьовувалися за допомогою програмного пакету Statistica 8.0, використовуючи параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу. Для роботи з даними використовували програмне забезпечення Microsoft Excel 2016 та Social Scince Statistics calculator.

Результати. Серед хворих на РМЗ були ідентифіковані гомозиготні генотипи TT та CC rs3817198 гена LSP1 у 53,3 % (40 із 75) та 20,0 % (15 із 75) випадків відповідно. Гетерозиготний генотип CT rs3817198 гена LSP1 був визначений у 26,7 % пацієнтів (20 із 75).

Порівняння частот алелей та генотипів rs3817198 гена LSP1 між контрольною та досліджуваною групами наведені в таблиці 2. В представленому дослідженні у якості контрольної групи була використана бази даних агрегації геному (gnomAD) європейської популяції (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3817198#seq_hash). Статистично значущу різницю між частотами генотипів досліджуваної групи, у порівнянні з контрольною, визначено лише для гомозигот по рідкісній алелі C ($\chi^2 = 12,74$, $p < 0,05$)

Розподіл генотипів за поліморфізмом rs3803662 гена LOC 643714 у групі пацієток з РМЗ був наступним: GG був ідентифікований у 56,2 % (46 із 82), частоти генотипів GA і AA були однаковими та становили по 21,9 % (18 із 82). При співставленні генотипів за поліморфізмом rs3803662 гена LOC 643714 серед досліджуваної групи у порівнянні з контрольною отримано статистично значущу різницю по генотипу AA ($\chi^2 = 19,30$, $p < 0,05$), згідно рецесивної моделі успадкування (табл. 3.).

Генотип/ алель	Частоти		χ^2 [p]	OR	
	Дослід (n = 82)	Контроль (n = 18460)		значення	95 % CI
Мультиплікативна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
G	0,671	0,710	1,22 [0,27]	0,83	0,60–1,15
A	0,329	0,290		1,20	0,87–1,67
Домінантна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
GG	0,561	0,504	1,06 [0,3]	1,26	0,81–1,95
AA + GA	0,439	0,496		0,80	0,51–1,23
Рецесивна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
GG + GA	0,780	0,916	19,30 [0,00]	0,33	0,19–0,55
AA	0,220	0,084		3,06	1,81–5,18

Таблиця 3. Розподіл у дослідній та контрольній групах частоти алелей та генотипів поліморфізму rs3803662 гена LOC643714 залежно від моделі успадкування

Серед поліморфних варіантів rs2981582 гена FGFR2 частота генотипу GG складала 42,5 % (42 із 99), частота GA та AA – 34,3 % (34 із 99) та 23,2 % (23 із 99), відповідно. У випадку рецесивної моделі успадкування, при порівнянні частот генотипів даного поліморфізму між досліджуваною та контрольною групами, статистично значущу різницю визначили для гомозиготного генотипу за рідкісною алелю А ($\chi^2 = 5,63$, $p < 0,05$) (табл. 4).

Для поліморфізму rs1219648 гена FGFR2 серед жінок із захворюванням РМЗ розподіл генотипів був наступним: AA – 52,3 % (23 із 44), AG – 25 % (11 із 44) та GG – 22,7 % (10 із 44).

За рецесивної моделі успадкування (табл. 5) визначено статистично значущу різницю щодо частот гомозиготного генотипу за рідкісною алеллю G між дослідною та контрольною групами ($\chi^2 = 4,41$ $p < 0,05$).

Таблиця 4. Розподіл у дослідній та контрольній групах частоти алелей та генотипів поліморфізму rs2981582 гена FGFR2 залежно від моделі успадкування

Генотип/ алель	Частоти		χ^2 [p]	OR	
	Дослід (n = 99)	Контроль (n = 18442)		значення	95% CI
Мультиплікативна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
G	0,596	0,616	0,33 [0,56]	0,92	0,69–1,22
A	0,404	0,384		1,09	0,82–1,45
Домінантна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
GG	0,424	0,379	0,84 [0,36]	1,20	0,81–1,80
AA + GA	0,576	0,621		0,83	0,56–1,24
Рецесивна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
GG + GA	0,768	0,853	5,63 [0,02]	0,57	0,36–0,91
AA	0,232	0,147		1,75	1,10–2,80

Генотип/ алель	Частоти		χ^2 [p]	OR	
	Дослід (n = 44)	Контроль (n = 18466)		значення	95% CI
Мультиплікативна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
A	0,648	0,608	0,58 [0,45]	1,19	0,77–1,84
G	0,352	0,392		0,84	0,54–1,31
Домінантна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
AA	0,773	0,846	1,83 [0,18]	0,62	0,30–1,25
GG + AG	0,227	0,154		1,62	0,80–3,28
Рецесивна модель успадкування (тест χ^2 , df = 1)					
AA + AG	0,523	0,370	4,41 [0,04]	1,87	1,03–3,38
GG	0,477	0,630		0,54	0,30–0,97

Таблиця 5. Розподіл у дослідній та контрольній групах частоти алелей та генотипів поліморфізму rs1219648 гена FGFR2 залежно від моделі успадкування

Серед досліджуваних генотипів поліморфних варіантів rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714, rs2981582 та rs1219648 гена FGFR2, із включенням алелі ризику, не було визначено асоціації із схильністю до розвитку РМЗ у жінок згідно мультиплікативної моделі успадкування ($p > 0,05$) (табл. 6).

Таким чином, частота гомозиготних генотипів за рідкісними алелями ризику РМЗ rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена

LOC643714, rs2981582 та rs1219648 гена FGFR2 були вищими серед хворих із цими злаякісними неоплазіями. Це вказує на можливий асоціативний зв'язок гомозиготних генотипів за алелями ризику із розвитком РМЗ.

Однак, згідно кодомінантної моделі успадкування спостерігається асоціативний зв'язок з ризиком виникнення РМЗ та поліморфізмами rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC64371 та rs2981582 гена FGFR2 при го-

Таблиця 6. Асоціація ризику РМЗ з однонуклеотидними поліморфізмами rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714, rs2981582 та rs1219648 гена FGFR2 серед українських жінок

SNP		rs3817198	rs3803662	rs2981582	rs1219648
Ген		LSP1	LOC643714	FGFR2	FGFR2
Алелі (референт/ризик)		T/C	A/G	G/A	A/G
MAF (контроль/випадок)		0,29/0,33	0,29/0,33	0,38/0,40	0,39/0,35
Кодомінантна модель	Гетерозигота OR (95 % CI)	0,87 (0,55–1,37)	0,80 (0,51–1,23)	0,83 (0,56–1,24)	1,62 (0,80–3,28)
	P_{trend}	0,55	0,3	0,36	0,18
	Гомозигота OR (95 % CI)	2,64 (1,50–4,66)	3,06 (1,81–5,18)	1,75 (1,10–2,80)	0,54 (0,30–0,97)
	P_{trend}	0,00	0,00	0,02	0,54
Мультиплікативна модель	PER-allele OR (95 % CI)	1,20 (0,85–1,69)	1,20 (0,87–1,67)	1,09 (0,82–1,45)	0,84 (0,54–1,31)
	P_{trend}	0,29	0,27	0,56	0,45

Поліморфізми	Генотип/алель	Статус гена <i>Her-2/neu</i>		χ^2 [p]	OR (95% CI)
		Позитивний, n (частка)	Негативний, n (частка)		
LSP1 rs3817198	TT	5 (0,081)	35 (0,538)	0,02 [0,89]	0,86 (0,23–3,25)
	TC	3 (0,548)	17 (0,262)		1,21 (0,28–5,22)
	CC	2 (0,371)	13 (0,200)		1,00 (0,19–5,28)
	T	13 (0,650)	87 (0,669)	0,03 [0,87]	0,92 (0,34–2,47)
	C	7 (0,350)	43 (0,331)		1,09 (0,41–2,93)
LOC643714 rs3803662	GG	12 (0,857)	34 (0,507)	4,77 [0,03]	5,82 (1,21–28,04)
	GA	1 (0,071)	17 (0,254)		0,23 (0,03–1,86)
	AA	1 (0,071)	16 (0,239)		0,25 (0,03–2,02)
	G	25 (0,893)	85 (0,634)	7,10 [0,01]	4,80 (1,38–16,74)
	A	3 (0,107)	49 (0,366)		0,21 (0,06–0,73)
FGFR2 rs2981582	GG	5 (0,227)	37 (0,481)	0,98 [0,32]	0,32 (0,11–0,95)
	GA	13 (0,591)	21 (0,273)		3,85 (1,44–10,33)
	AA	4 (0,182)	19 (0,247)		0,68 (0,20–2,25)
	G	23 (0,523)	95 (0,617)	1,26 [0,26]	0,68 (0,35–1,34)
	A	21 (0,477)	59 (0,383)		1,47 (0,75–2,89)

Таблиця 7. Розподіл алелей та генотипів поліморфізмів rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 та rs2981582 гена FGFR2 серед хворих на РМЗ відповідно до ампліфікаційного статусу гена *Her-2/neu*.

мозиготних генотипах по рідкісних алелях ($p < 0,05$). При аналізі частот алелей та генотипів поліморфізму rs1219648 гена FGFR2 серед досліджуваної групи, у порівнянні з контрольною, згідно кодомінантної та мультиплікативної моделей не було визначено асоціації із ризиком розвитку РМЗ ($p > 0,05$).

Тому наявність асоціативного зв'язку мутаційного статусу гена *Her-2/neu* при РМЗ серед хворих досліджуваної групи досліджувалася лише для поліморфних варіантів rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 та rs2981582 гена FGFR2 (табл. 7).

Співставлення груп пацієток з РМЗ зі встановленим мутаційним статусом гена *Her-2/neu* щодо досліджуваних поліморфних варіантів виконували у відповідності до адитивної моделі успадкування (тест Кохрана-Армітаджа для лінійних трендів, $\chi^2 = [0, 1, 2]$, $df = 1$) (табл. 7).

Відповідно до до ампліфікаційного статусу гена *Her-2/neu* статистично значущої різниці щодо розподілу алелей та генотипів поліморфізмів rs3817198 гена LSP1 та rs2981582 гена FGFR2 серед пацієнтів з РМЗ не було визначено.

Таким чином, асоціації поліморфізмів rs3817198 гена LSP1 та rs2981582 гена FGFR2 із ризиком розвитку позитивного статусу гена *Her-2/neu* при РМЗ не було встановлено.

Дані щодо алельного розподілу поліморфізму rs3803662 гена LOC643714 демонстрували, що переважав генотип GG, частота якого становила 56,8 % серед усіх обстежених хворих. Жінки із позитивним ампліфікаційним статусом гена *Her-2/neu* при РМЗ частіше були носіями алелі ризику G (OR = 4,80; 95 % CI 1,21–28,04, $p < 0,05$) та генотипу GG (OR = 5,82; 95 % CI 1,38–16,74, $p < 0,05$) у порівнянні із групою жінок із негативним ампліфікаційним статусом гена *Her-2/neu* при РМЗ. Таким чином, шанси розвитку позитивного мутаційного статусу гена *Her-2/neu* при РМЗ збільшуються в 4,8 рази при носійстві алелі G ($p = 0,01$) та в 5,8 разів у разі генотипу GG ($p = 0,03$). У випадку носійства референтної алелі A спостерігали протективний вплив, зменшуючи вірогідність розвитку позитивного мутаційного статусу гена *Her-2/neu* при РМЗ у 4,8 рази ($p = 0,01$) та за носійства генотипів AA, GA у 4,0 і 4,3 разів відповідно

($p = 0,03$). Тому ми вважаємо доцільним проводити дослідження поліморфізму rs3803662 гена LOC643714 у хворих на РМЗ з метою прогнозування ризику розвитку позитивного мутаційного статусу гена Her-2/neu, шляхом збільшення дослідницької вибірки та включення додаткових критеріїв і характеристик.

Обговорення. Клініко-патологічні дослідження, що визначають особливості розвитку онкологічного захворювання пацієнтів, в основному включають стадії: оцінки лімфатичних вузлів, розміру пухлин, аналіз молекулярного підтипу, але сукупність отриманих даних все ще не дає можливості зробити точну оцінку клінічного прогнозу перебігу захворювання для пацієнтів.

Аналіз даних нашого дослідження з визначення поліморфних варіантів rs1219648 гена FGFR2 не надав статистичного підтвердження асоціації з РМЗ, на відміну від результатів, отриманих іншими науковими групами (Hosseini et al., 2018; Wang et al., 2018). Це можна пояснити популяційними відмінностями, адже при дослідженні когорт жінок Ірану та Китаю таку асоціацію було виявлено; недостатньою кількістю вибірки ($n = 44$).

Порівняння отриманих результатів інших трьох генетичних варіантів поліморфізмів, що пов'язані з РМЗ (rs2981582, rs3817198 та rs3803662), демонстрували суттєвий зв'язок з високим ризиком розвитку онкопатології та не суперечили даним інших дослідників в незалежності від популяційних особливостей (Shu et al., 2019).

Раніше повідомлялося, що алель ризику поліморфізму rs3803662 гена LOC643714 регулює спорідненість зв'язування білка FOXA1 з хроматином, потенційно впливаючи на експресію LOC643714 (Jones et al., 2013). Як і в інших дослідженнях, нами було показано, що генотип GG поліморфного варіанту rs3803662 пов'язано з гіршим прогнозом та збільшенням ризику виникнення РМЗ з виявленою ампліфікацією гена Her-2/neu (Seksenyuan et al., 2015; Thanh et al., 2018). Очевидно, отримані дані свідчать про вагомий роль поліморфізму

rs3803662 в прогресуванні пухлини, що потенційно пояснює агресивний сценарій розвитку досліджуваної онкопатології та мутаційного статусу гена Her-2/neu.

До слабких сторін проведеного нами дослідження треба віднести, по-перше, обмежену кількість поліморфних варіантів – лише чотири, що не є достатнім для кореляції між даними поліморфізмами та прогнозом розвитку Her-2/neu-позитивного РМЗ. По-друге, розмір вибірки був не великим, дослідження потрібно повторити на більших вибірках.

Представлене дослідження є фрагментом наукових робіт визначення фармакогенетичного профілю системних захворювань людини. Отримані результати свідчать про доцільність створення генетичного біобанкінгу різних типів неоплазій та можуть стати основою для цього.

Висновки: Було встановлено асоціативний зв'язок генотипів rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 та rs2981582 гена FGFR2 з ризиком виникнення РМЗ ($p < 0,05$). При цьому, наявність алелі ризику G та генотипу GG поліморфізму rs3803662 гена LOC643714, демонстрували асоціацію з позитивним мутаційним статусом гена Her-2/neu при РМЗ ($p < 0,05$). Перспективи подальших досліджень полягають в асоціативних дослідженнях з пошуку зв'язків нових генетичних маркерів пов'язаних з розвитком мутаційного статусу Her-2/neu при РМЗ.

Фінансування: Дане дослідження виконане в рамках науково-дослідної роботи «Порівняльне дослідження генетичної схильності до розвитку раку молочної залози у жінок, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС», шифр 545, № держ. реєстрації 0114U002848 на базі науково-дослідної лабораторії генетики раннього розвитку людини та медико-генетичного консультування відділу медичної генетики Інституту експериментальної радіології ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Alshammari, F. D. (2019). Breast cancer genetic susceptibility: With focus in Saudi Arabia. *Journal of Oncological Sciences*, 5(1), 6–12.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Cox, D. G., Curtit, E., Romieu, G., Fumoleau, P., Rios, M., Bonnefoi, H., Bachelot, T., Soulié, P., Jouannaud, C., Bourgeois, H., Petit, T., Tennevet, I., Assouline, D., Mathieu, M. C., Jacquin, J. P., Lavau-Denes, S., Darut-Jouve, A., Ferrero, J. M., Tarpin, C., ... Pivot, X. (2016). GWAS in the SIGNAL/PHARE clinical cohort restricts the association between the FGFR2 locus and estrogen receptor status to HER2-negative breast cancer patients. *Oncotarget*, 7(47), 77358.
- Dankova, Z., Zubor, P., Grendar, M., Kalman, M., Zelinova, K., Jagelkova, M., Kapinova, A., Simova, D., Vlckova, D., & Lasabova, Z. (2019). The breast cancer genetic risk model based on eight single nucleotide polymorphisms. *The Breast*, 44, 137.
- Fejerman, L., & Ziv, E. (2008). Population differences in breast cancer severity. In *Pharmacogenomics* (pp. 323–333).
- Goldberg, J. I., & Borgen, P. I. (2006). Breast cancer susceptibility testing: Past, present and future. In *Expert Review of Anticancer Therapy*.
- Hosseini, M., Houshmand, M., & Froozan, S. (2018). Association of FGFR2 and TOX3 Genetic Variants With the Risk of Breast Cancer in Iranian Women. *Archives of Breast Cancer*, 118–121.
- Jones, J. O., Chin, S. F., Wong-Taylor, L. A., Leaford, D., Ponder, B. A. J., Caldas, C., & Maia, A. T. (2013). TOX3 Mutations in Breast Cancer. *PLoS ONE*, 8(9), 74102.
- Klimuk, B. T., Duhan, O. M., Polinik, S. I., Rybchenko, L. A., & Klymenko, S. V. (2019). Impact of ASCO/CAP 2007, 2013 and 2018 recommendations on Her-2/neu gene amplification status testing in patients with breast cancer. *Visnik Ukrain's'kogo Tovaristva Genetikiv i Selekcioneriv*, 17(2), 159–164.
- Seksenyan, A., Kadavallore, A., Walts, A. E., de la Torre, B., Berel, D., Strom, S. P., Aliahmad, P., Funari, V. A., & Kaye, J. (2015). TOX3 is expressed in mammary ER+ epithelial cells and regulates ER target genes in luminal breast cancer. *BMC Cancer*, 15(1), 22.
- Shu, J., Hui, X., Zheng, X., Zhao, J., Xu, Z., Chen, Y., Lu, C., & Li, J. (2019). Correlation of FGFR2 rs2981582 polymorphisms with susceptibility to breast cancer: a case-control study in a Chinese population. *Journal of International Medical Research*, 47(10), 4753–4763.
- Thanh, N. T. N., Lan, N. T. T., Phat, P. T., Giang, N. D. T., & Hue, N. T. (2018). Two polymorphisms, rs2046210 and rs3803662, are associated with breast cancer risk in a vietnamese case-control cohort. *Genes and Genetic Systems*, 93(3), 101–109.
- Turashvili, G., & Brogi, E. (2017). Tumor heterogeneity in breast cancer. *Frontiers in Medicine*, 4, 227.
- Wang, Y., Zhang, H., Lin, M., & Wang, Y. (2018). Association of FGFR2 and PI3KCA genetic variants with the risk of breast cancer in a Chinese population. *Cancer Management and Research*, 10, 1305.

UDC 616-006.66:618.19-006-08

Klimuk Bogdana Tarasivna

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Polinik Svitlana Ivanivna

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ribchenko Lyudmila Anatoliyivna

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Zakhartseva Lubov Mikhajlovna

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Dugan Oleksyi Martemjanovich

National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

Klymenko Sergiy Viktorovich

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**ASSOCIATION OF GENOTYPES OF POLYMORPHISMS OF GENES FGFR2, LSP,
AND LOC643714 WITH THE RISK OF A POSITIVE MUTATIONAL STATUS
OF THE HER-2/NEU GENE IN BREAST CANCER PATIENTS**

Annotation. Breast cancer is the result of genetic and environmental factors that lead to the accumulation of mutations in key regulatory genes. Genetic predisposition to cancer pathologies may be due to mutations in individual genes, such as in BRCA1 and BRCA2, or may be due to a cumulative effect as a result of the interaction of genes of low penetrance. This paper reviews the alleles that determine the risk of high and low penetrance breast cancer and discusses ongoing efforts to identify additional susceptibility genes. The identification of propensity genes is a prerequisite for an individualized assessment of breast cancer risk and a decrease in the incidence of breast cancer. The main goal of this study is to determine the associations of polymorphic variants rs2981582 and rs1219648 of FGFR2, rs3817198 of LSP and rs3803662 of LOC643714 with the risk of breast cancer and the development of a positive mutational status of Her-2/neu. The study group included 300 women diagnosed with breast cancer. Fluorescent in situ hybridization was performed on tumor tissue materials from these patients to determine the amplification status of the Her-2/neu. The distribution of genotypes and alleles was performed by real-time polymerase chain reaction for the following polymorphic variants rs1219648 of FGFR2 (n = 44), rs2981582 of FGFR (n = 99), rs3817198 of LSP1 (n = 75) and rs3803662 of the LOC643714 (n = 82). Among the studied genotypes of polymorphic variants rs3817198 of LSP1, rs3803662 of LOC643714, rs2981582 and rs1219648 of FGFR2, with the inclusion of the risk allele, the association of the propensity to develop breast cancer in women according to the multiplicative model of inheritance ($p > 0.05$) was not determined. According to the codominant inheritance model, there is an associative relationship with the risk of breast cancer and polymorphism rs3817198 of LSP1, rs3803662 of LOC64371 and rs2981582 of FGFR2 with homozygous genotypes for rare alleles ($p < 0.05$). Women with a positive amplification status of the Her-2/neu, patients with breast cancer, were more likely to carry the risk allele G (OR = 4.80; 95% CI 1.21–28.04, $p < 0.05$) and genotype GG (OR = 5.82; 95% CI 1.38–16.74, $p < 0.05$) rs3803662 polymorphism of LOC643714, compared with a group of women with negative amplification status of Her-2/neu in patients diagnosed with breast cancer. The results of this study can be useful for searching for additional genetic predictors of breast cancer and a positive mutational status of Her-2/neu.

UDC 616-006.66:618.19-006-08

Климук Богдана Тарасовна

Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина

Полинык Светлана Ивановна

Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина

Рыбченко Людмила Анатолієвна

К.м.н., Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина

Захарцева Любов Михайлівна

Д.м.н., проф., Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Дуган Алексей Мартемьянович

Д.б.н., проф., Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», г. Киев, Украина

Клименко Сергей Викторович

Д.м.н., проф. Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины, Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

АССОЦИАЦИЯ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ FGFR2, LSP И LOC643714 С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА HER-2/NEU У БОЛЬНЫХ НА РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. Рак молочной железы является преимущественно результатом действия генетических и экологических факторов, приводящих к накоплению мутаций в основных регуляторных генах. Генетическая предрасположенность к этой онкопатологии может быть обусловлена мутациями в отдельных генах, таких как в BRCA1 и BRCA2, или кумулятивным эффектом в результате взаимодействия генов низкой пенетрантности. В работе рассмотрено аллели, которые определяют риск развития рака молочной железы с высоким и низким уровнем пенетрантности и обсуждаются текущие усилия по выявлению дополнительных генов восприимчивости. Определение генов склонности является предпосылкой индивидуализированной оценки риска рака молочной железы и уменьшению заболеваемости на рак молочной железы. Основной целью данного исследования является определение ассоциативных связей полиморфных вариантов rs2981582 и rs1219648 гена FGFR2, rs3817198 гена LSP и rs3803662 гена LOC643714 с риском возникновения рака молочной железы и развитием положительного мутационного статуса гена Her-2/neu. Группа обследованных включала 300 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом рак молочной железы. На материалах опухолевых тканей этих пациенток проводили флуорисцентну гибридазацию *in situ* для определения амплификационного статуса гена Her-2/neu. Распределение генотипов и аллелей проводили путем полимеразной цепной реакции в реальном времени для следующих полиморфных вариантов rs1219648 гена FGFR2 (n = 44), rs2981582 гена FGFR, (n = 99), rs3817198 гена LSP1 (n = 75) и rs3803662 гена LOC643714 (n = 82). Среди исследуемых генотипов полиморфных вариантов rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714, rs2981582 и rs1219648 гена FGFR2, с включением аллели риска, не определено ассоциации склонности к развитию рака молочной железы у женщин по мультипликативной модели наследования (p > 0,05). Согласно кодоминантных

модели наследования, наблюдается ассоциативная связь с риском возникновения рака молочной железы и полиморфизм rs3817198 гена LSP1, rs3803662 гена LOC643714 и rs2981582 гена FGFR2 при гомозиготных генотипа по редким аллелях ($p < 0,05$). Женщины с диагнозом рак молочной железы с положительным амплификационным статусом гена Her-2/neu больные на рак молочной железы чаще были носителями аллели риска G (OR = 4,80; 95% CI 1,21–28,04, $p < 0,05$) и генотипа GG (OR = 5,82; 95% CI 1,38–16,74, $p < 0,05$) полиморфизма rs3803662 гена LOC643714, по сравнению с группой женщин с отрицательным амплификационным статусом гена Her-2/neu. Результаты проведенного исследования могут быть полезными для поиска дополнительных генетических предикторов развития рака молочной железы и положительного мутационного статуса гена Her-2/neu.

Ключевые слова: FGFR2, LOC643714, LSP, генетический полиморфизм, мутационный статус гена Her-2/neu, рак молочной железы.

DOI: 10.32345/USMYJ.3(117).2020.36-45

Neverovskyi Artem

PhD student of Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Chernyavskiy Volodymyr

MD, PhD, professor of Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Shypulin Vadim

MD, PhD, professor, Head of Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Gvozdecka Lesya

MD, PhD, associate professor of Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Mikhn`ova Nataliya

MD, PhD, associate professor of Department of internal medicine №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

MODIFICATION OF GUT BACTERIAL BILE SALT HYDROLASE ACTIVITY AND CARDIOVASCULAR RISK: A RANDOMIZED STUDY

Abstract. *Introduction: secretion of bacterial bile salt hydrolase (BSH) is one of the main mechanisms by which gut microbiota play role in cholesterol metabolism. There are limiting and controversial data regarding the clear effect of gut BSH activity correction on modification of serum cholesterol and cardiovascular risk (CVR). Aim of investigation was to evaluate the relationship between modification of the gut bacterial BSH relative activity (RA) by probiotic *L. plantarum* and serum cholesterol with CVR levels. Methods: the study was conducted as open, comparative, randomized, parallel and included 26 almost healthy participants (healthy control group) and 77 patients with dyslipidemia and without anamnesis of major cardiovascular events, that were divided in two groups: main treatment group (n=41) received combination therapy (capsules with *Lactobacillus plantarum* in the amount of 2×10^9 CFU one time a day and tablets simvastatin 20 mg one time a day) and control treatment group (n=36) received monotherapy (simvastatin 20 mg one time a day) during 12 weeks. Before and after 12 weeks of treatment the assessment of total RA of gut BSH, lipid profile and CVR level according to 5 risk scores were performed. Results: at baseline the RA of BSH was higher in healthy adults comparing to participants with dyslipidemia ($p < 0,001$); after 12 weeks of treatment there wasn't difference between healthy control and only main treatment groups ($p = 0,45$). It was found that with increasing of RA of gut bacterial BSH, the risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement ($\geq 20\%$ reduction of values) decreased regarding: total cholesterol (TC) ($p = 0,0306$), OR=0,00133 (95% CI; $3,28 \times 10^{-6}$ -0,538); low-density lipoproteins (LDL) ($p < 0,001$), OR= $5,65 \times 10^{-14}$ (95% CI; $6,38 \times 10^{-20}$ - 5×10^{-8}); CVR level according to Framingham score ($p = 0,0035$), OR= $4,09 \times 10^{-5}$ (95% CI; $4,66 \times 10^{-8}$ -0,0359); CVR level according to 2013 ACC/AHA algorithm ($p = 0,0135$), OR= $3,8 \times 10^{-4}$ (95% CI; $7,34 \times 10^{-7}$ -0,197); CVR level according to PROCAM score ($p = 0,00125$), OR= $8,38 \times 10^{-6}$ (95%; CI; $6,93 \times 10^{-9}$ -0,0101). Conclusions: additional supplementation with BSH-producing bacteria *L. plantarum* was more effective in increasing of BSH activity compared to simvastatin monotherapy. Increasing of BSH RA by *L. plantarum* was associated with higher chances to achieve treatment efficacy goals regarding reduction of TC, LDL and CVR levels according to Framingham, 2013 ACC/AHA algorithm and PROCAM scores.*

Key words: bile salt hydrolase activity, dyslipidemia, *Lactobacillus plantarum*, probiotic.

Introduction. Cardiovascular diseases (CVD) play the main role in global morbidity and mortality in the world (Mensah, Roth, & Fuster, 2019; WHO CVD Risk Chart Working Group [WCRCWG], 2019). Evolution and progression of CVD depends on different risk factors, like elevated blood pressure, diabetes mellitus, smoking, dyslipidemia etc. Hypercholesterolemia due to increasing of total cholesterol (TC) and low-density lipoproteins (LDL) is the significant cardiovascular risk (CVR) factor (FERENCE et al., 2017; Mach et al., 2020), reduction of which allow to decrease the risk of fatal and non-fatal CVD events (Baigent et al., 2010; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration [CTTC], Silverman et al., 2016).

Regulation of lipids levels in the blood has different aspects, main are the de novo synthesis and absorption in intestines from food (Luo, Yang & Song, 2020). Cholesterol takes part in a lot of metabolic processes, including the producing of bile acids (BA), that requires quite big amount of cholesterol (Charach et al., 2017; Chiang, 2009; Luo et al., 2020). After entering the gut, BA salts undergo the deconjugation by bile salt hydrolase (BSH) synthesized by gut microbiome (Lau et al., 2017; Reis, Conceição, Rosa, Siqueira & Peluzio, 2017; Urdaneta & Casadesús, 2017) to secondary BA that are less soluble and evacuated from entero-hepatic circulation. This serves as a signal to liver to enhance the de novo producing of new BA from free serum cholesterol (Geng & Lin, 2016; Lau et al., 2017; Reis et al., 2017; Urdaneta & Casadesús, 2017). Hence, BSH may have lipid lowering effect.

With the lipid lowering aim, some investigations proposed to use the isolated form of BSH enzyme (Bi, Fang, Lu, Du & Chen, 2013; Sridevi, Vishwe & Prabhune, 2009) with promising results, but such approach is technically and economically inconvenient and has not been widely developed. But a lot of investigations on animal models (Kim et al., 2017; Yao, Tian, Song & Wang, 2020) and human trials (Costabile et al., 2017; Sharma, Kurpad & Puri, 2016; Wang et al., 2018; Wu, Zhang, Ren & Ruan, 2017) have revealed the hypocholesterolemic effect of different BSH-producing probiotic bacteria, for example different strains of *Lactobacilli* (Costabile et al., 2017; Huang, Ho,

Chen, Hsu & Lin, 2019; Wang, Huang, Xia, Xiong & Ai, 2019; Wu et al., 2017; Yao et al., 2020). Our previous trial also shown that probiotic *Lactobacillus plantarum* may have effect in reducing levels of TC and LDL (Шипулін, Чернявський, Неверовський & Парунян, 2018).

The aim of present trial was to find the possible relationship between the modification of total relative activity (RA) of gut bacterial BSH by probiotic *Lactobacillus plantarum* and lipid profile values with CVR assessed using validated risk scores in patients with dyslipidemia.

The objectives of the study were:

1. To evaluate and compare the total RA of gut bacterial BSH in the compared groups during study time points.
2. To evaluate the RA of BSH of probiotic *L. plantarum*.
3. To assess the statistical relationship between the modification of total RA of gut bacterial BSH and lipid profile values of the compared groups during study time points.

To assess the statistical relationship between the modification of total RA of gut bacterial BSH and CVR levels calculated using validated risk scores in the compared groups during study time points.

Materials and methods. The clinical investigation was conducted in accordance with the Ukrainian laws, the requirements of Good Clinical Practice, ethical principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent for participation in the investigation was obtained from all participants before the trial began. The protocol was approved by the Bioethical Committee of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Participants. The study population included participants of both sexes: 26 almost healthy participants aged 22-44 years without dyslipidemia (healthy control group) and 77 patients aged 40-74 years with dyslipidemia and without anamnesis of major cardiovascular events. For the latter inclusion criteria were: men and women aged 30-74 years; LDL level ≥ 3.0 mmol/l; a level of TC > 5.0 mmol/l; patients who have not previously received statins or received them more than 6 months before screening; for reproductive women – a nega-

tive result of the pregnancy test; informed written consent. Exclusion criteria were: increased sensitivity to the investigational drugs; administration of any lipid-lowering drugs for 4 weeks before screening; pregnancy and lactation; previous history of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke); chronic liver disease with elevation of liver enzymes more than 3 upper limits of normal; any acute diseases within 2 months before the start of the investigation; myopathy; endocrine diseases; arterial hypotension; alcohol abuse; concomitant administration of active CYP3A4 inhibitors; participation in other clinical trials.

Study design. The study was conducted as open, comparative, randomized, parallel and included two stages. During first stage it was selected 26 almost healthy adults (healthy control group) and 77 patients with dyslipidemia with subsequent comparison of their baseline characteristics. Then, during second stage (treatment stage), patients with dyslipidemia were randomly divided in two groups: main treatment group (n=41) receiving combination therapy (capsules containing live active strain of *Lactobacillus plantarum* in the amount of 2×10^9 CFU in one capsule one time a day and tablets containing simvastatin in a dose of 20 mg one time a day) and control treatment group (n=36) receiving monotherapy (tablets containing simvastatin in a dose of 20 mg one time a day). Duration of second stage was 12 weeks. The monitoring of patients was on outpatient basis by visiting research center according to study visit schedules with possible deviations of 1-2 days.

Recommendations on lifestyle modification and diet were given to all participants according to current international guidelines (Mach et al., 2020). The following drugs were strongly prohibited during the study period: prebiotics, probiotics, antibiotics, laxatives, other hypolipidemic agents. The appropriate hypotensive treatment was prescribed to patients with arterial hypertension (Williams et al., 2018).

Investigational drugs. Capsules containing live active strain of *Lactobacillus plantarum* in the amount of 2×10^9 CFU in one capsule were manufactured at the LLC «Pharmaceutical plant «Biopharma», Kyiv, Ukraine. Simvastatin tablets – Zocor 20 mg dose manufactured by Merck Sharp & Dohme Idea Inc.

Study visit schedules. The trial consisted of 2 stages. The first stage included screening, selection and measurement of participants baseline characteristics. Anamnesis, written informed consent were obtained during the first visit. During the second stage (randomization and 12 weeks of treatment) the participants with dyslipidemia were randomly allocated in two groups (main treatment group and control treatment group) with prescribing of investigational drugs on 12 weeks. Objective examination, anthropometric measurements, blood pressure measurements were performed at each visit; ECG - during the first and last visits.

Assessment of total RA of gut bacterial BSH. For evaluation of total RA of gut bacterial BSH the specimens of participants feces were collected immediately after defecation. The ultraperformance liquid chromatography – mass spectrometry (UPLC-MC) was used for the assessment of total enzyme activity of gut BSH of fecal samples as was described before (Huijghebaert & Hofmann, 1986; Joyce et al., 2014). Relative activity of gut BSH was expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL (from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich).

Assessment of BSH total RA of probiotic *Lactobacillus plantarum*. The ultraperformance liquid chromatography – mass spectrometry (UPLC-MC) was used for the assessment of total enzyme activity of BSH of samples of probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* (Huijghebaert & Hofmann, 1986; Joyce et al., 2014). Relative activity of BSH was expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL (from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich).

Biochemical blood analyzes. Blood for evaluation of TC, LDL, high-density lipoproteins (HDL), TG (triglycerides), liver tests and creatine phosphokinase (CPK) was collected during the 1 and 4 study visits. Standard enzymatical methods were used to assess the level of TC, LDL, HDL, TG.

Cardiovascular risk assessment. During the 1 and 4 study visits the levels of CVR were calculated in main and control treatment groups using five validated risk scores: Globorisk (Hajifathalian et al., 2015), Framingham 10-years CVD risk estimation (D'Agostino et al., 2008), 10-year

risk of heart disease or stroke using the ASCVD algorithm published in 2013 ACC/AHA (Goff et al., 2014), Cardiovascular Risk PROCAM Score (Assmann, Cullen & Schulte, 2002), WHO cardiovascular disease risk chart (WCRG, 2019).

Taking to attention the age limit for assessment of CVR, in healthy control group, for participants <40 years we have assumed their CVR as 1% according to Globorisk score, 2013 ACC/AHA algorithm and WHO cardiovascular disease risk chart; <35 years – as 20 points according to PROCAM score; <30 years – as 1% according to Framingham score.

Efficacy endpoints. Treatment was considered effective in case of achieving the reducing of TC and LDL by 20% or more from baseline, reducing of CVR levels calculated using 5 validated risk scores by 20% or more from baseline.

Statistical analysis. The obtained data were analyzed using IBM SPSS Statistics v23 for Windows. Shapiro-Wilk test was used to check the normality of continuous variables. The data were presented as arithmetic mean with standard deviation (Mean±SD) in case of normal distribution or as median with first and third quartiles (Median (Q1-Q3)) in case of non-normal distribution. The differences between the means of two groups were checked by the unpaired t-test (in case of normal distribution) or Wilcoxon two sample test (in case of non-normal distribution). The differences between the means of 3 groups were checked using ANOVA or Kruskal–Wallis test in case of non-normal distribution; in post-hoc analysis the Bonferroni correction or Dunn test were used. The difference between qualitative variables was checked by chi-square test. The clinical effects were assessed by odds ratios. For determining the statistical relationships between variables, the logistic regression analysis was used. The difference between the study groups was considered statistically significant with $p < 0.05$.

Results. Baseline characteristics of the compared groups. It was revealed the significant difference between healthy control and treatment control with main treatment groups regarding the age, BMI, levels of systolic blood pressure (SBP), TC, LDL, CVR levels according to all scores ($p < 0.01$ in all). But there were no differences between control treatment and main treatment

groups regarding these characteristics ($p > 0.05$ in all). There were no differences between the compared groups regarding other values (Tab.1.).

Anthropometric and other values of the control treatment and main treatment groups after 12 weeks of study. After 12 weeks of treatment with investigational drugs there were no significant differences between control treatment and main treatment groups in terms of the levels of BMI, SBP and hypotensive treatment rates. But it was revealed the significant reduction of TC, LDL, TG and level of CVR according to PROCAM score in main treatment group comparing with control treatment group (Tab.2).

Tab.2. Anthropometric and other values of the control treatment and main treatment groups after 12 weeks of study

RA of bacterial BSH of *L. plantarum*. It was shown that one capsule of investigational probiotic containing 2×10^9 CFU *L. plantarum* has a RA of BSH= $1,0006 \pm 0,037$ U/mL comparing with $0,033 \pm 0,009$ U/mL of *L. plantarum* with eliminated BSH-genes, $p < 0,05$.

RA of gut bacterial BSH of the compared groups during study time points. At baseline it was revealed significant difference in RA of gut bacterial BSH between healthy control group and control treatment with main treatment groups ($p < 0,001$ and $p < 0,001$, respectively) without difference between control treatment and main treatment groups ($p > 0,05$) (Tab.3, Fig.1).

After 12 weeks of investigation there was no difference in RA of gut bacterial BSH between healthy control group and main treatment group ($p = 0,45$). But there were differences in RA of gut bacterial BSH between healthy control group and control treatment group ($p < 0,001$) and between main treatment group and control treatment group ($p < 0,001$) (Tab.3, Fig.2).

Achievement of treatment efficacy endpoints. The rates of achieving of treatment efficacy goals (20% and more reduction of TC, LDL, CVR levels according to all validated risk scores, except Globorisk score) were higher in main treatment group comparing with control treatment group (Tab.3).

Association between the RA of gut bacterial BSH and risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement. To analyze the associa-

Characteristic		Healthy control (n=26)**	Treatment control (n=36)**	Main treatment (n=41)**	Difference (p)***
Age		32,5±6,1	60,8±8,6	57±9,5	p<0,001
Sex	Men	13 (50%)	8 (22,2%)	13 (31,7%)	p=0,070
	Women	13 (50%)	28 (77,8%)	28 (68,3%)	
BMI*		23,3±2,4	27±3,3	28±4	p<0,001
DM*	yes	-	16 (44,4%)	20 (48,8%)	p=0,881
	no	-	20 (55,6%)	21 (51,2%)	
Smoking	yes	8 (30,8%)	10 (27,8%)	13 (31,7%)	p=0,929
	no	18(69,2%)	26 (72,2%)	28 (68,3%)	
SBP (mmHg) *		120 (110-120)	135 (120-150)	130 (120-140)	p<0,001
Treatment of hypertension	yes	-	10 (27,8%)	15 (36,6%)	P=0,564
	no	-	26 (72,2%)	26 (63,4%)	
TC (mmol/l) *		4,64 (4,19-4,83)	5,93 (5,63-6,53)	5,76 (5,45-6,52)	p<0,001
LDL (mmol/l) *		2,61 (2,17-2,84)	3,97 (3,67-4,48)	4,03 (3,82-4,52)	p<0,001
HDL (mmol/l) *		1,54±0,44	1,4±0,3	1,38±0,45	p=0,249
TG (mmol/l) *		1,15 (0,8-1,7)	1,48 (0,9-2,88)	1,27 (0,71-1,76)	p=0,127
Globorisk (%)		1 (1-1)	41,5 (15-54,5)	29 (15-60)	p<0,001
Framingham (%)		1,25 (1-2,8)	20,2 (9,2-33,2)	17 (9,7-33,5)	p<0,001
2013 ACC/AHA algorithm (%)		1 (1-1)	12,9 (3,7-22)	8,2 (3,4-21)	p<0,001
PROCAM (points)		20 (20-20)	50,5 (41-57,5)	50 (39-58)	p<0,001
WHO risk chart (%)		1 (1-1)	22,5 (10,5-31,5)	17 (8-31)	p<0,001

*BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; SBP – systolic blood pressure; TC – total cholesterol; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high-density lipoproteins; TG – triglycerides; CVR – cardiovascular risk

**In case of normal and non-normal distribution, the data were presented as Mean±SD and Median (Q1-Q3) respectively

*** ANOVA or Kruskal–Wallis test was used for normal and non-normal distribution

Tab. 1. Baseline characteristics of the healthy control, treatment control and main treatment groups.

tion of risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement (20% and more reduction of TC, LDL, CVR levels according validated risk scores) with RA of gut bacterial BSH, we used the method of constructing and analyzing a one-factor logistic regression model regarding each endpoint. It was found that with increasing of RA of

gut bacterial BSH, the risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement regarding:

1. 20% and more reduction of TC – decreased (p=0,0306), OR=0,00133 (95% CI; $3,28 \times 10^{-6}$ - 0,538). Fig. 4, A. shows the ROC curve of this model, AUC =0,66 (95%CI; 0,533-0,786);

Fig.1. The RA of BSH of the compared groups at baseline

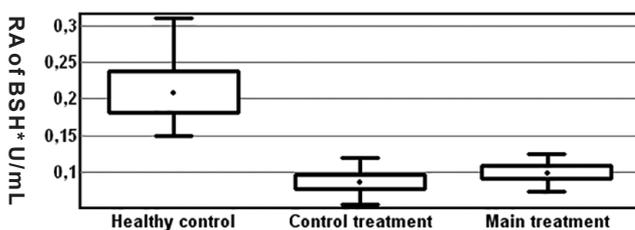
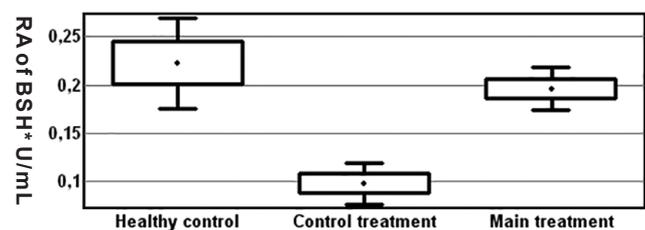


Fig.2. The RA of BSH of the compared groups after 12 weeks of investigation.



*relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich.

Characteristic		Treatment control (n=36) **	Main treatment (n=41) **	Difference (p) ***
BMI*		27±3,3	28±4	p=0,223
SBP (mmHg) *		131±10	128±11	p=0,242
Treatment of hypertension	yes	16 (44,4%)	21 (51,2 %)	p=0,712
	no	20 (55,6%)	20 (48,8)	
Lipid profile				
TC (mmol/l) *		5,29 (4,51-5,77)	4,84 (4,03-4,94)	p<0,001
LDL (mmol/l) *		3,35 (2,89-3,61)	2,97 (2,6-3,3)	p=0,002
HDL (mmol/l) *		1,39±0,38	1,33±0,44	p=0,486
TG (mmol/l) *		1,58 (0,99-2,2)	1,1 (0,7-1,43)	p=0,007
CVR* levels				
Globorisk (%)		35 (12-51)	19 (13-48)	p=0,244
Framingham (%)		15,9 (7,7-28,35)	11,4 (7,3-21,9)	p=0,249
2013 ACC/AHA algorithm (%)		11,05 (3,9-19)	6 (2,9-16,8)	p=0,195
PROCAM (points)		45,5 (38-50,5)	37 (31-41)	p=0,004
WHO risk chart (%)		19,39±11,91	15,83±11,96	p=0,188

*BMI – body mass index; DM – diabetes mellitus; SBP – systolic blood pressure; TC – total cholesterol; LDL – low-density lipoproteins; HDL – high-density lipoproteins; TG – triglycerides.

**In case of normal and non-normal distribution, the data were presented as Mean±SD and Median (Q1-Q3) respectively

*** t-test or Wilcoxon two sample test was used for normal and non-normal distribution

Tab. 2. Anthropometric and other values of the control treatment and main treatment groups after 12 weeks of study.

RA of gut bacterial BSH, (units/mL) *	Healthy control (n=26) **	Treatment control (n=36) **	Main treatment (n=41) **	Difference (p) ***
Baseline	0,21 (0,13-0,32)	0,09 (0,05-0,13)	0,1 (0,06-0,14)	P<0,001
After 12 weeks	0,22±0,12	0,1±0,06	0,2±0,07	P<0,001

* relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase expressed in units of choloylglycine hydrolase/mL from *Clostridium perfringens*, EC 3.5.1.24, Sigma-Aldrich.

**In case of normal and non-normal distribution, the data were presented as Mean±SD and Median (Q1-Q3) respectively

*** ANOVA or Kruskal-Wallis test was used for normal and non-normal distribution

Tab. 3. The RA gut bacterial BSH of the compared groups during study time points

20% and more reduction of value	Treatment control, n (%)	Main treatment, n (%)	OR* (95% CI), p
TC*	10 (27,8%)	26 (63,4%)	2,28 (95%CI; 1,28-4,06), p=0,004.
LDL*	15 (41,7%)	35 (85,4%)	2,05 (95%CI; 1,36-3,08), p<0,001
Globorisk	10 (27,8%)	17 (41,5%)	p=0,311
Framingham	12 (33,3%)	29 (70,7%)	2,12 (95%CI; 1,28-3,51), p=0,003
2013 ACC/AHA algorithm	9 (25%)	21 (51,2%)	2,05 (95%CI; 1,08-3,88), p=0,035
PROCAM	9 (25%)	27 (65,9%)	2,63 (95%CI; 1,44-4,83), p<0,001
WHO risk chart	9 (25%)	23 (56,1%)	2,24 (95%CI; 1,2-4,2), p=0,012.

* TC – total cholesterol; LDL – low-density lipoproteins; CVR – cardiovascular risk; OR – odds ratio.

Tab. 3. Rates of treatment efficacy goals achievement (20% and more reduction of TC*, LDL* and CVR* levels from baseline).

2. 20% and more reduction of LDL – decreased ($p < 0,001$), $OR = 5,65 \cdot 10^{-14}$ (95% CI; $6,38 \cdot 10^{-20} - 5 \cdot 10^{-8}$). Fig. 4, B. shows the ROC curve of this model, $AUC = 0,908$ (95% CI; $0,837 - 0,979$).
3. 20% and more reduction of CVR level according to Framingham score – decreased ($p = 0,0035$), $OR = 4,09 \cdot 10^{-5}$ (95%

CI; $4,66 \cdot 10^{-8} - 0,0359$). Fig. 5, A. shows the ROC curve of this model, $AUC = 0,736$ (95% CI; $0,618 - 0,855$).

4. 20% and more reduction of CVR level according to 2013 ACC/AHA algorithm – decreased ($p = 0,0135$), $OR = 3,8 \cdot 10^{-4}$ (95% CI; $7,34 \cdot 10^{-7} - 0,197$). Fig. 5, B. shows the ROC curve of this model, $AUC = 0,662$ (95% CI; $0,538 - 0,787$).

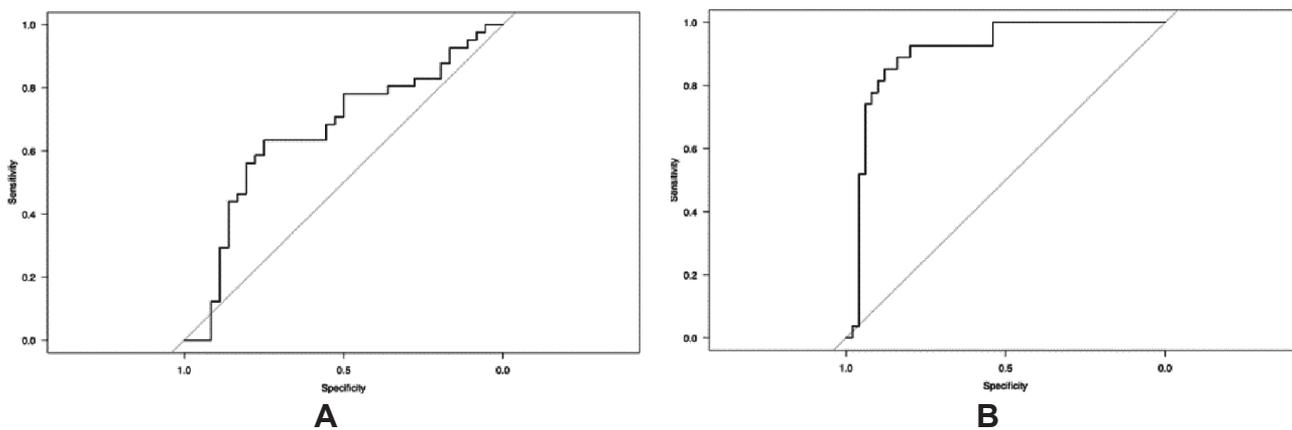


Fig. 4. The ROC-curves of the one-factor logistic regression models of association of relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase with the risk of failure of 20% and more reduction of total cholesterol (A) and low-density lipoproteins (B).

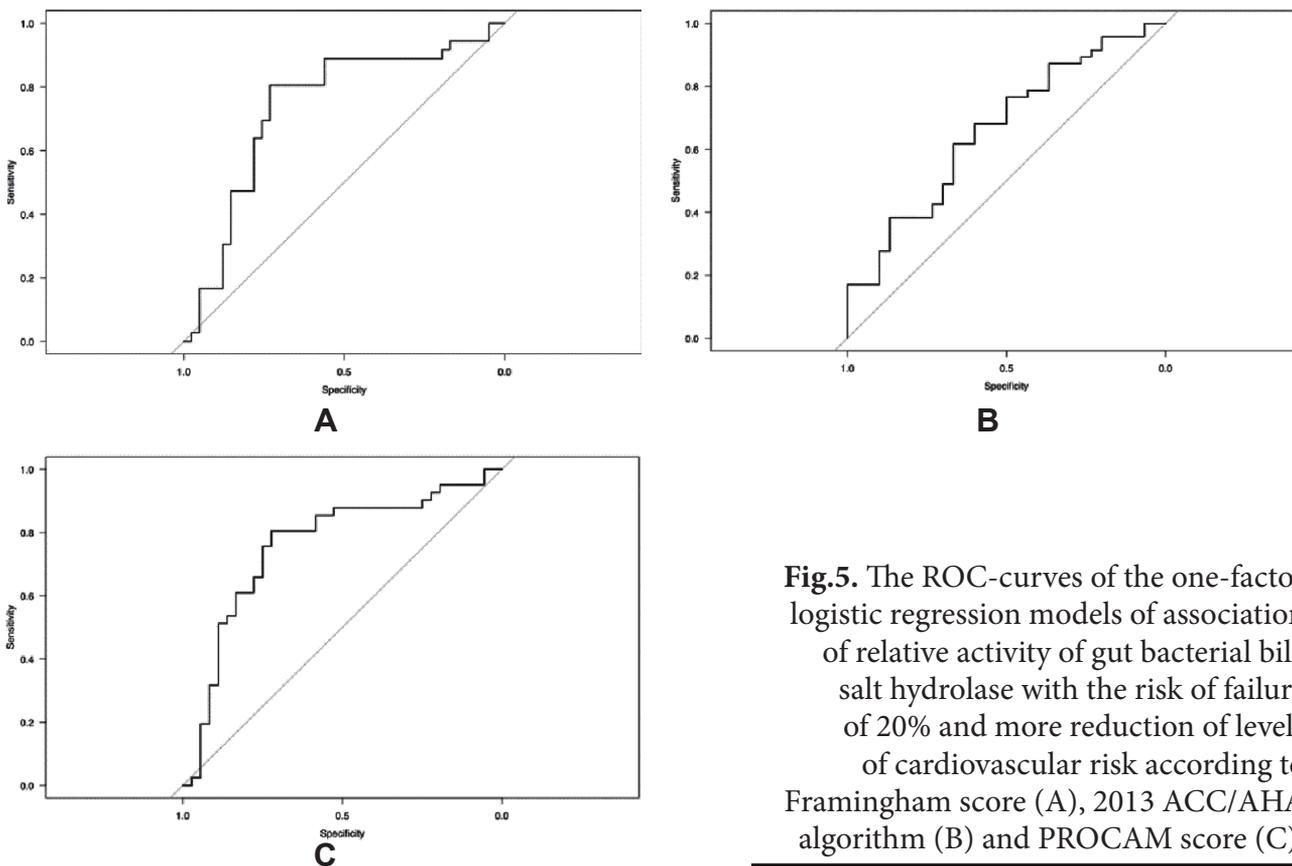


Fig.5. The ROC-curves of the one-factor logistic regression models of association of relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase with the risk of failure of 20% and more reduction of levels of cardiovascular risk according to Framingham score (A), 2013 ACC/AHA algorithm (B) and PROCAM score (C).

5. 20% and more reduction of CVR level according to PROCAM score – decreased ($p=0,00125$), $OR=8,38 \cdot 10^{-6}$ (95% CI; $6,93 \cdot 10^{-9}$ – 0,0101). Fig. 5, C. shows the ROC curve of this model, $AUC = 0,662$ (95% CI; 0,538–0,787).

There were no association between the RA of gut bacterial BSH and risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement regarding the 20% and more reduction of CVR level according to Globorisk score and WHO risk chart.

Discussion. There is a small amount of literature data regarding the clear relationships between gut BSH enzyme activity with its correction and the cholesterol metabolism. Recent in vivo study (Joyce et al., 2014) revealed that enhancing of BSH activity in the mice gut was associated with decreasing of blood cholesterol. It was suggested by authors that gut microbiota may have a hypocholesterolemic effect by secretion of bile salt hydrolase (Joyce et al., 2014).

Despite the attempts of using the isolated BSH enzymes with hypocholesterolemic aim (Bi et al., 2013; Sridevi et al., 2009), most efforts of international investigators are directed on using the probiotic bacteria. A lot of animal (Kim et al., 2017; Yao et al., 2020) and human (Costabile et al., 2017; Sharma et al., 2016; Wang et al., 2018; Wu et al., 2017) investigations revealed the lipid-lowering properties of BSH-producing strains, especially different strains of *Lactobacilli*. Our previous trial also shown that additional supplementation with probiotic *L. plantarum* to low doses of simvastatin was more effective in reducing levels of TC and LDL compared with simvastatin monotherapy (Шипулін та ін., 2018).

International studies shown that *Lactobacillus plantarum* had a quite substantial BSH-activity (Huang et al., 2019; Kumar, Grover & Batish, 2012; Ren, Sun, Wu, Yao & Guo, 2011; Tsai et al., 2014). In our present trial we also revealed, using quantitatively assessment method (Huijghebaert & Hofmann, 1986; Joyce et al., 2014), a quite high BSH activity of investigational capsules containing $2 \cdot 10^9$ CFU in one capsule, that confirm and expand the literature data (Huang et al., 2019; Kumar et al., 2012; Ren et al., 2011; Tsai et al., 2014). After 12 weeks of our investigation it was shown that additional supplementation with probiotic

L. plantarum led to statistically significant increasing of RA of gut bacterial BSH in patients with dyslipidemia that was similar to healthy adults without dyslipidemia. While the participant from the control treatment group that received only simvastatin after 12 weeks had a statistically lower RA of gut bacterial BSH compared to participants additionally received probiotic *L. plantarum* and healthy adults. We revealed that there was an association between the RA of gut bacterial BSH and risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement regarding the reduction of TC and LDL. We considered efficacy endpoint in case of achievement of 20% and more reduction of TC and LDL. On the basis of logistic regression models, we shown the statistically significant decreasing of risk of failure of achieving these treatment goals with increasing of the RA of BSH. It means that higher levels of RA of BSH were associated with higher chance to reach the treatment goals regarding the reduction of hepercholesterolemia.

In routine clinical practice several CVR assessment scores are used before prescribing hypocholesterolemic therapy, that allow to control and manage its effectiveness. (Assmann et al., 2002; D'Agostino et al., 2008; Goff et al., 2014; Hajifathalian et al., 2015; WCRWG, 2019). All of them take to attention the levels of different types of cholesterol. In this trial we tried to find and determine the possible link between modification of BSH enzyme activity and CVR levels according to five validated risk scores. It was revealed the association with the risk of failure of treatment efficacy endpoints achievement regarding the reduction of CVR levels. We considered efficacy endpoint in case of achievement of 20% and more reduction of CVR level according to each score. Using logistic regression models, we shown that with increasing of the RA of gut bacterial BSH it was the statistically significant decreasing of risk of failure of achieving treatment aims according to 3 CVR scores: Framingham score (D'Agostino et al., 2008), 2013 ACC/AHA algorithm (Goff et al., 2014) and PROCAM score (Assmann et al., 2002). It indicates that higher levels of RA of BSH were associated with higher chance to reach the treatment goals regarding the reduction of CVR levels according to 3 above mentioned CVR scores.

Conclusions. In summary, additional supplementation with BSH-producing probiotic bacteria *L. plantarum* to low doses of simvastatin was statistically more effective in increasing of gut bacterial BSH enzyme relative activity in patients with dyslipidemia compared to simvastatin monotherapy. It was revealed that increasing of total relative activity of gut bacterial bile salt hydrolase by *L. plantarum* supplementation was associated with statistically higher chances to achieve treatment efficacy goals regarding reduction of serum total cholesterol, low-density lipoproteins and cardiovascular risk levels according to validated risk assessment tools: Framingham, 2013 ACC/AHA algorithm and PROCAM scores.

Funding. None declared.

Conflict of interests. None declared.

Acknowledgements. We are grateful to LLC “Pharmaceutical plant “Biopharma” for manufacturing of capsules with investigational probiotics and to Laboratory of Bioorganic Chemistry and

Molecular Imaging (LCBIM), Institute of Chemical Sciences and Engineering (ISIC), Lausanne, Switzerland for performing of quantitatively assessment of RA of gut bacterial BSH.

Authors contribution.

A. Neverovskiy: concept and design of research; investigation of participants, data collection; analyzing and interpretation of the obtained data; statistical analysis, writing the text of article; final approval.

V. Chernyavskiy: concept and design of research; analyzing and interpretation of the obtained data; critically revising of the article; final approval.

V. Shypulin: concept and design of research; critically revising of the article; final approval.

L. Gvozdecka: investigation of participants, data collection; critically revising of the article; final approval.

N. Mikhn`ova: investigation of participants, data collection; critically revising of the article; final approval.

REFERENCES

- Assmann, G., Cullen, P., & Schulte, H. (2002). Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*, 105(3), 310–315. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102575>.
- Bi, J., Fang, F., Lu, S., Du, G., & Chen J. (2013) New insight into the catalytic properties of bile salt hydrolase. *J Mol Catal B-Enzym* 96:46–51.
- Charach, G., Argov, O., Geiger, K., Charach, L., Rogowski, O., & Grosskopf, I. (2017). Diminished bile acids excretion is a risk factor for coronary artery disease: 20-year follow up and long-term outcome. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 11, 1756283X17743420. <https://doi.org/10.1177/1756283X17743420>.
- Chiang J. Y. (2009). Bile acids: regulation of synthesis. *Journal of lipid research*, 50(10), 1955–1966. <https://doi.org/10.1194/jlr.R900010-JLR200>.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, et al. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet (London, England)*, 376(9753), 1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
- Costabile, A., Buttarazzi, I., Kolida, S., Quercia, S., Baldini, J., Swann, J. R., et al. (2017). An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PloS one*, 12(12), e0187964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187964>.
- D'Agostino, R. B., Sr, Vasan, R. S., Pencina, M. J., Wolf, P. A., Cobain, M., Massaro, J. M., et al. (2008). General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 117(6), 743–753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. I. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
- Geng, W., & Lin, J. (2016). Bacterial bile salt hydrolase: an intestinal microbiome target for enhanced animal health. *Animal health research reviews*, 17(2), 148–158. <https://doi.org/10.1017/S1466252316000153>.
- Goff, D. C., Jr, Lloyd-Jones, D. M., Bennett, G., Coady, S., D'Agostino, R. B., Gibbons, R., et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S49–S73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>.
- Hajifathalian, K., Ueda, P., Lu, Y., Woodward, M., Ahmadvand, A., Aguilar-Salinas, C. A., et al. (2015). A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 3(5), 339–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00081-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00081-9).

- Huang, C. H., Ho, C. Y., Chen, C. T., Hsu, H. F., & Lin, Y. H. (2019). Probiotic BSH Activity and Anti-Obesity Potential of *Lactobacillus plantarum* Strain TCI378 Isolated from Korean Kimchi. *Preventive nutrition and food science*, 24(4), 434–441. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.4.434>.
- Huijghebaert, S. M., & Hofmann, A. F. (1986). Influence of the amino acid moiety on deconjugation of bile acid amidates by cholyglycine hydrolase or human fecal cultures. *Journal of lipid research*, 27(7), 742–752.
- Joyce, S. A., MacSharry, J., Casey, P. G., Kinsella, M., Murphy, E. F., Shanahan, F., et al. (2014). Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(20), 7421–7426. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323599111>.
- Kim, S. J., Park, S. H., Sin, H. S., Jang, S. H., Lee, S. W., Kim, S. Y., et al. (2017). Hypocholesterolemic Effects of Probiotic Mixture on Diet-Induced Hypercholesterolemic Rats. *Nutrients*, 9(3), 293. <https://doi.org/10.3390/nu9030293>.
- Kumar, R., Grover, S., & Batish, V. K. (2012). Bile Salt Hydrolase (Bsh) Activity Screening of Lactobacilli: In Vitro Selection of Indigenous *Lactobacillus* Strains with Potential Bile Salt Hydrolysing and Cholesterol-Lowering Ability. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 4(3), 162–172. <https://doi.org/10.1007/s12602-012-9101-3>.
- Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. (2017). Bridging the Gap between Gut Microbial Dysbiosis and Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, 9(8), 859. <https://doi.org/10.3390/nu9080859>.
- Luo, J., Yang, H., & Song, B. L. (2020). Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 21(4), 225–245. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., et al. ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
- Mensah, G. A., Roth, G. A., & Fuster, V. (2019). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(20), 2529–2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>.
- Reis, S. A., Conceição, L. L., Rosa, D. D., Siqueira, N. P., & Peluzio, M. (2017). Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition research reviews*, 30(1), 36–49. <https://doi.org/10.1017/S0954422416000226>.
- Ren, J., Sun, K., Wu, Z., Yao, J., & Guo, B. (2011). All 4 bile salt hydrolase proteins are responsible for the hydrolysis activity in *Lactobacillus plantarum* ST-III. *Journal of food science*, 76(9), M622–M628. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02431.x>.
- Sharma, S., Kurpad, A. V., & Puri, S. (2016). Potential of probiotics in hypercholesterolemia: A meta-analysis. *Indian journal of public health*, 60(4), 280–286. <https://doi.org/10.4103/0019-557X.195859>.
- Silverman, M. G., Ference, B. A., Im, K., Wiviott, S. D., Giugliano, R. P., Grundy, S. M., et al. (2016). Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 316(12), 1289–1297. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
- Sridevi, N., Vishwe, P., & Prabhune, A. (2009). Hypocholesteremic effect of bile salt hydrolase from *Lactobacillus buchneri* ATCC 4005. *Food Research International*, 42(4), 516–520.
- Tsai, C. C., Lin, P. P., Hsieh, Y. M., Zhang, Z. Y., Wu, H. C., & Huang, C. C. (2014). Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism in vitro and in vivo. *The Scientific World Journal*, 2014, 690752. <https://doi.org/10.1155/2014/690752>.
- Urdaneta, V., & Casadesús, J. (2017). Interactions between Bacteria and Bile Salts in the Gastrointestinal and Hepatobiliary Tracts. *Frontiers in medicine*, 4, 163. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00163>.
- Wang, G., Huang, W., Xia, Y., Xiong, Z., & Ai, L., (2019). Cholesterol-lowering potentials of *Lactobacillus* strain overexpression of bile salt hydrolase on high cholesterol diet-induced hypercholesterolemic mice. *Food & function*, 10(3), 1684–1695. <https://doi.org/10.1039/c8fo02181c>.
- Wang, L., Guo, M. J., Gao, Q., Yang, J. F., Yang, L., Pang, X. L., et al. (2018). The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 97(5), e9679. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009679>.
- WHO CVD Risk Chart Working Group (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet. Global health*, 7(10), e1332–e1345. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30318-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30318-3).
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*, 36(10), 1953–2041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
- Wu, Y., Zhang, Q., Ren, Y., & Ruan, Z. (2017). Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PloS one*, 12(6), e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>.
- Yao, C., Tian, W., Song, J., & Wang, J. (2020). Antihyperlipidaemic effect of microencapsulated *Lactobacillus plantarum* LIP-1 on hyperlipidaemic rats. *Journal of the science of food and agriculture*, 100(5), 2007–2017. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10218>.
- Шипулін, В. П., Чернявський, В. В., Неверовський, А. В., & Парунян, Л. М. (2018). Гіполіпідемічна ефективність пробіотика *Lactobacillus plantarum* у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. *Український терапевтичний журнал*, (3-4), 27-33.

UDC 616.24-008.4-002.777-036.882-08-053.2

DOI: 10.32345/USMYJ.3(117).2020.46-57

Філик Ольга Володимирівна

к.мед.н., доцент, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ З ДИХАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Анотація. У статті наведено дані про частоту виявлення та тривалість серцево-судинної дисфункції серед дітей з гострою дихальною недостатністю. Узагальнено відомості про доцільність проведення персоналізованого менеджменту гемодинамічних порушень з мультипараметричним підходом до оцінювання отриманих показників. Основною метою проведеного дослідження було порівняти ефективність стандартного підходу та пропонуваного нами доповнень до корекції гемодинамічних порушень у дітей з дихальною недостатністю. Узагальнення даних з літературних джерел засвідчило, що наявність та підтримання паттерну спонтанного дихання пацієнта разом з неінвазивним пролонгованим моніторингом показників роботи серцево-судинної системи, ультразвуковим контролем показників переднавантаження та періодичним переоцінюванням об'єму, темпу та якісного складу розчинів для інфузійної терапії можуть покращити результати лікування дітей з гострою дихальною недостатністю. Нами було проведено проспективне одноцентрове неінтервенційне когортне дослідження серед дітей віком 1 міс – 18 років з гострою дихальною недостатністю. Пацієнтів було розділено випадковим чином на I та II групи. До аналізу даних увійшло 43 пацієнти I групи, які отримували традиційний для даного відділення інтенсивної терапії моніторинг та лікування і 53 пацієнти II групи, у яких брали до уваги отримані результати мультипараметричного моніторингу при призначенні корекції показників гемодинаміки. Моніторинг гемодинаміки включав визначення показників частоти серцевих скорочень, неінвазивного систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску, часу капілярного наповнення та пульсації артерій на периферії з клінічною верифікацією “теплого” або “холодного” шоку, показників ScvO₂ та рівня лактату в центральній венозній крові; неінвазивний пролонгований моніторинг ударного об'єму, серцевого викиду, серцевого індексу, ударного індексу з допомогою технології пролонгованого дослідження серцевого викиду, NIHON COHDEN (Японія) та показники співвідношення діаметру нижньої порожнистої вени на вдиху та на видиху. Гемодинамічна підтримка в I та II групах включала ранню ціль-орієнтовану терапію, індивідуалізовану та персоналізовану підтримку. В II групі пацієнтів при проведенні корекції гемодинаміки брали до уваги динаміку змін показників неінвазивного визначення ударного об'єму, серцевого викиду, серцевого індексу та ударного індексу, кумулятивний гідробаланс та співвідношення діаметру нижньої порожнистої вени на вдиху та на видиху. Рання ціль-орієнтована терапія була скерована на (супра)нормалізацію кровотоку та базувалася на показниках норм гемодинаміки для популяції, зокрема на показниках перцентилів для конкретних вікових груп пацієнтів. Індивідуалізована гемодинамічна терапія включала функціональний гемодинамічний моніторинг з оцінюванням рефрактерності до волемічної терапії, індивідуалізацією цільових точок та максималізацією кровотоку. Персоналізований гемодинамічний менеджмент полягав у застосуванні адаптивного мультипараметричного підходу до оцінювання гемодинаміки. Під час проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів підтримувалася спонтанна діафрагмальна активність. Первинною кінцевою точкою оцінювання був рівень 28-денної летальності; вторинними кінцевими точками оцінювання була тривалість серцево-судинної

дисфункції та тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії. Ми розділили всіх пацієнтів на вікові підгрупи. До першої вікової підгрупи увійшли пацієнти віком 1 міс – 1 рік; до другої підгрупи – у віці 1 - 3 роки; до третьої підгрупи – у віці 3 - 6 років; до четвертої підгрупи – діти віком 6 - 12 років; та до п'ятої підгрупи – діти 12 - 18 років. В результаті проведеного дослідження було визначено, що рівень 28-денної летальності складав: в 1-ій віковій підгрупі - 18,2% в I групі та 3,1% в II групі ($p=0,02$), в 2-ій віковій підгрупі – 11,1% та 0%, відповідно ($p=0,11$); в 4-ій віковій підгрупі 10% та 0%, відповідно ($p=0,28$); в 3-ій та 5-ій вікових підгрупах - становив 0% в I та II групах. Встановлено поширеність виявлення гемодинамічних порушень: в 1-ій віковій підгрупі серед пацієнтів I групи серцево-судинну дисфункцію виявлено в 100% пацієнтів, тоді як в II групі – лише 62,5% пацієнтів ($p=0,001$); в 2-ій віковій підгрупі – в 55,6% пацієнтів з I групи та в 42,9% пацієнтів з II групи ($p=0,05$); в 3-ій віковій підгрупі в 100% пацієнтів II групи та лише в 75% пацієнтів I групи ($p=0,02$). В 4-ій віковій підгрупі не виявлено достовірних відмінностей між I (30% пацієнтів) та II групами (25% пацієнтів), $p=0,28$; в 5-ій віковій підгрупі частота серцево-судинної дисфункції становила 40% в I групі, порівняно з 75% в II групі ($p=0,008$). Виявлено, що найдовше порушення гемодинаміки спостерігалася серед пацієнтів 1-ої та 4-ої вікових підгруп, найбільш короткочасно – серед пацієнтів 5-ї вікової підгрупи: в 1-ій віковій підгрупі вони тривали $7,6 \pm 0,5$ днів в I групі та $8,8 \pm 0,9$ днів в II групі ($p > 0,05$); в 4-ій віковій підгрупі - $6,7 \pm 0,4$ днів в I групі та $10,1 \pm 1,2$ днів в II групі ($p > 0,05$), тоді як в 5-ій віковій підгрупі - $4,1 \pm 0,3$ дні в I групі та $4,7 \pm 0,5$ дні в II групі ($p > 0,05$). Ми з'ясували, що достовірні відмінності тривалості госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії були серед пацієнтів 1-ої та 5-ої вікових підгруп. Зокрема в 1-ій віковій підгрупі даний показник був в 1,3 рази нижчим в II групі, порівняно з I групою ($p < 0,05$); в 5-ій віковій підгрупі ситуація була зворотньою – тривалість госпіталізації в II групі була в 1,4 рази вищою, порівняно з I групою ($p < 0,05$). Отже, отримані нами дані вперше продемонстрували результати застосування персоналізованого менеджменту порушень гемодинаміки серед дітей з гострою дихальною недостатністю. Використання в клінічній практиці мультипараметричного підходу до оцінювання гемодинаміки може дозволити більш диференційовано застосовувати інфузійну терапію та петлеві діуретики та матиме сприятливий вплив на кінцеві клінічні результати лікування пацієнтів з гострою дихальною недостатністю.

Ключові слова: Гемодинаміка, діти, дихальна недостатність, неінвазивний моніторинг.

Вступ. Гостра дихальна недостатність у дітей часто є причиною госпіталізації у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) (Burns, Sellers., Meyer, Lewis-Newby & Truog, 2014). Приблизно дві третини таких пацієнтів потребують проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), разом з тим, вони часто мають синдром поліорганної дисфункції з розвитком гемодинамічних порушень та потребою в застосуванні інотропних / вазопресорних препаратів, чи їх комбінації. Окрім того, вплив на гемодинаміку може мати і власне проведення ШВЛ. Порушення гемодинаміки призводять до змін у показниках доставки кисню (Goonasekera, Carcillo & Deer, 2018). та, відповідно, до замикання хибного кола персистенції гіпоксемії. Вплив ШВЛ на гемодинаміку

в сучасних публікаціях часто розкривають в контексті зв'язку між інтраабдомінальним та негативним внутрішньоплевральним тиском при скороченні діафрагми, що покращує повернення венозної крові до серця та серцевий викид (Філик, 2020), але потрібно також пам'ятати, що високий об'єм хвилинної вентиляції легень збільшує потребу дихальних м'язів в кисні та підвищує роботу серця. Таким чином, частина питань серцево-легеневої взаємодії на сьогоднішній день залишаються контроверсійними, а від вдало підібраної тактики корекції гемодинамічних порушень буде залежати кінцевий клінічний результат лікування пацієнта з дихальною недостатністю.

Метою дослідження було порівняння ефективності стандартного підходу до корек-

ції гемодинамічних порушень та пропонувані нами доповнень до нього у дітей з дихальною недостатністю.

Методи. Ми провели проспективне однокентрове неінтервенційне когортне дослідження у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії КНП Львівська обласна дитяча клінічна лікарня “ОХМАТДИТ”, що є клінічною базою кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. До дослідження включали пацієнтів у віці 1 міс – 18 років з гострою дихальною недостатністю (підтвердженою клінічно за наявності тахіпноє, участю допоміжної мускулатури в акті дихання, інструментально при зниженні рівня SpO₂ нижче 92%, незважаючи на проведення оксигенотерапії, параклінічно при зниженні рівня раО₂ менше 60 мм рт ст та/або зростанні рівня РаСО₂ понад 50-55 мм рт ст зі зниженням рН артеріальної крові нижче 7,2), що потребували інвазивної ШВЛ через ендотрахеальну трубку. Критеріями виключення з дослідження були: відмова законних представників пацієнта від участі у дослідженні на будь-якому з його етапів, агоніальний стан пацієнта при надходженні на лікування.

До дослідження було включено 106 пацієнтів та розподілено їх випадковим чином (з допомогою програми random.org) на I групу (n=52, отримували традиційний для даного відділення інтенсивної терапії моніторинг та лікування) та II групу (n=54, у доповнення до традиційного моніторингу та лікування використовувалися запропоновані нами способи моніторингу та лікування). Після рандомізації з I групи пацієнтів до аналізу даних не було включено 9 пацієнтів, з II групи - не було включено 1 пацієнта через неможливість відстеження в динаміці у них необхідних показників та потребу використання міорелаксантів та відповідно відсутність постійних змін внутрішньогрудного та інтраабдомінального тиску, характерних для спонтанного дихання. Таким чином, до аналізу даних увійшло 43 пацієнти з I групи та 53 пацієнти з II групи.

Стандартний, прийнятий у відділенні, моніторинг включав визначення показників час-

оти серцевих скорочень (ЧСС), неінвазивного систолічного, діастолічного та середнього артеріального тиску (АТ), часу капілярного наповнення та пульсації артерій на периферії з клінічною верифікацією “теплого” або “холодного” шоку, показників ScvO₂ та рівня лактату в аналізі венозної крові на кислотно-лужну рівновагу; пропонувані нами доповнення до моніторингу гемодинаміки для пацієнтів I та II груп включали неінвазивний пролонгований моніторинг ударного об’єму (VO), серцевого викиду (CB), серцевого індексу (CI), ударного індексу (UI) з допомогою технології esCCO, NIHON CODEN (Японія) та результати вимірювання діаметру нижньої порожнистої вени на вдиху та на видиху з розрахунком співвідношення даних показників.

Гемодинамічну підтримку було розділено на ранню ціль-орієнтовану терапію, індивідуалізовану та персоналізовану підтримку роботи серцево-судинної системи. Рання ціль-орієнтована терапія була скерована на (супра)нормалізацію кровотоку та базувалася на показниках норм гемодинаміки для популяції (зокрема на показниках перцентилів для конкретних вікових груп пацієнтів); індивідуалізована гемодинамічна терапія проводилася з функціональним гемодинамічним моніторингом, оцінювалася рефрактерність до волемічної терапії з індивідуалізацією цільових точок та максималізацією кровотоку; персоналізований гемодинамічний менеджмент полягав у застосуванні адаптивного мультипараметричного підходу до оцінювання гемодинаміки.

Цільовою точкою показника співвідношення діаметру нижньої порожнистої вени на вдиху та на видиху вважали значення менше 1,7-1,5. Допустимою точкою кумулятивного гідробалансу вважали значення менше + 5% щодо маси тіла пацієнта на момент надходження на лікування.

Менеджмент гемодинамічних порушень включав три основних напрямки: оптимізацію об’єму циркулюючої крові з допомогою рідини в/в (розчинів збалансованих кристаллоїдів та/чи розчину альбуміну 20% як заміни другого чи третього болюсу рідини при рідинній ресусцитації, а також при ознаках

гіповолемії та перевантаженні організму пацієнта рідиною з набряковим синдромом, тяжкій гіпоальбумінемії менше 20 г/л), оптимізацію “насосної” функції серця з допомогою інотропних препаратів в/в та оптимізацію постваантаження з допомогою вазопресорів з інотропними властивостями та/або вазодилататорів.

Первинною кінцевою точкою оцінювання ефективності терапії був рівень 28-денної летальності; вторинними кінцевими точками оцінювання була тривалість серцево-судинної дисфункції та тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії.

Для оцінювання показників, що залежали від віку, пацієнтів було розділено на вікові підгрупи: 1 підгрупа – діти віком 1 міс – 1 рік; 2 підгрупа – діти 1 - 3 роки; 3 підгрупа – діти 3 - 6 років; 4 підгрупа – діти 6 – 12 років; 5 підгрупа – діти 12 - 18 років. Усім пацієнтам, включеним в дослідження, проводили інтегральну оцінку рівня тяжкості стану за шкалою PRISM III та передбачуваної летальності, рівня поліорганної дисфункції за шкалою P-MODS.

Для оцінювання вітальних показників (гемодинаміки та оксигенації) було використано монітор пацієнта Bedside Monitor, NIHON CODEN (Японія). Для оцінювання змін кислотно-лужної рівноваги, лактату та вмісту натрію, калію, та іонізованого кальцію використовували одноразові касети та аналізатор OPTI CCA-TS Blood Gas and Electrolyte Analyser.

Щоденно у пацієнтів з допомогою УЗД оцінювали співвідношення діаметру нижньої порожнистої вени на вдиху та на видиху, відповідно до отриманих значень корегували об'єм та темп інфузійної терапії; метою було досягнення даного співвідношення менше 1,7-1,5. Допустимою точкою кумулятивного гідробалансу вважали значення менше + 5% щодо маси тіла пацієнта на момент надходження на лікування.

ШВЛ проводили з допомогою апаратів “Hamilton C1”, “Hamilton C3”, “VELA” в режимах, контрольованих за тиском та відповідно до міжнародної настанови “Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation

Consensus Conference (PEMVECC), 2016”. Ми підтримували паттерн спонтанного дихання у пацієнтів шляхом підбору таких параметрів ШВЛ, які би змогли забезпечити мінімальну роботу дихання без використання міорелаксантів при достатньому і безпечному рівні оксигенації пацієнта. Також з допомогою УЗД контролювали і підтримували фракцію стоншення діафрагми на рівні 15-30% та амплітуду її рухів 8-10 мм.

Результати дослідження були опрацьовані з використанням SPSS Statistics 17.0. Використовували методи варіаційної і кореляційної статистики. Розраховували показники середнього арифметичного (\bar{X}) та середнього квадратичного відхилення (σ), медіану (Me), перший та третій квартилі [Q1; Q3], рівень значущості (p). Використовували параметричні критерії (t-критерій Стьюдента) та непараметричні методи (Kruskal-Wallis тест, χ^2 -тест). Різницю показників вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. Аналіз структури захворювань, що зумовили розвиток ГДН показав (табл.1), що пневмонію було підтверджено в 33 пацієнтів (76,7%) в I групі та в 45 пацієнтів (84,9%) в II групі ($p=0,13$); респіраторний дистрес-синдром (РДС) верифіковано лише в I групі у 2 пацієнтів (4,7%), $p=0,09$. Бронхолегенева дисплазія разом з пневмонією була в 3 пацієнтів (7%) з I групи та в 3 пацієнтів (5,7%) з II групи, $p=0,22$. Гострий обструктивний бронхіт/bronхіоліт/bronхіальна астма та пневмонія були підтверджені в 5 пацієнтів (11,6%) I групи та в 5 пацієнтів (9,4%) II групи, $p=0,68$.

Достовірних відмінностей між I та II групами пацієнтів за структурою супутніх захворювань, проведених операцій, рівнем тяжкості стану пацієнтів та поліорганної дисфункції на момент включення у дослідження не було, групи були порівнюваними, отримані результати можна вважати вірогідними.

Визначено, що рівень 28-денної летальності складав: в 1-ій віковій підгрупі 18,2% в I групі та 3,1% в II групі ($p=0,02$), в 2-ій віковій підгрупі – 11,1% та 0%, відповідно ($p=0,11$); в 4-ій віковій підгрупі 10% та 0%, відповідно ($p=0,28$). В 3-ій та 5-ій вікових підгрупах жо-

Захворювання	I група, %	II група, %	P
Пневмонія	76,7	84,9	0,13
РДС	4,7	0	0,09
Бронхолегенева дисплазія та пневмонія	7	5,7	0,22
Гострий обструктивний бронхіт/бронхіоліт/бронхіальна астма та пневмонія	11,6	9,4	0,68

Примітка: а - порівняння I та II груп з допомогою χ^2 - тесту.

Таблиця 1. Структура причин виникнення ГДН у пацієнтів I та II груп.

ден з пацієнтів не помер, таким чином рівень летальності становив 0% в обох групах.

Ретроспективно пацієнтів було розділено на тих, впродовж лікування потребував медикаментозної корекції гемодинаміки (з допомогою інотропних та/чи вазопресорних препаратів) та тих, хто їх не отримував (рис.1). В пацієнтів 1-ої вікової підгрупи в I групі всі пацієнти потребували призначення препаратів для компенсації роботи серцево-судинної системи, тоді як в II групі – лише 62,5% пацієнтів ($p=0,001$); в 2-ій віковій підгрупі - 55,6% пацієнтів в I групі та 42,9% пацієнтів в II групі ($p=0,05$); в 3-ій віковій підгрупі всі пацієнти (100%) з II групи потребували призначення інотропів чи/та вазопресорів, тоді як в I групі лише 75% ($p=0,02$); в 4-ій віковій підгрупі не виявлено достовірних відмінностей між I (30% пацієнтів) та II групами (25% пацієнтів), $p=0,28$; в 5-ій віковій підгрупі частота серцево-судинної дисфункції становила 40% в I групі, порівняно з 75% в II групі ($p=0,008$).

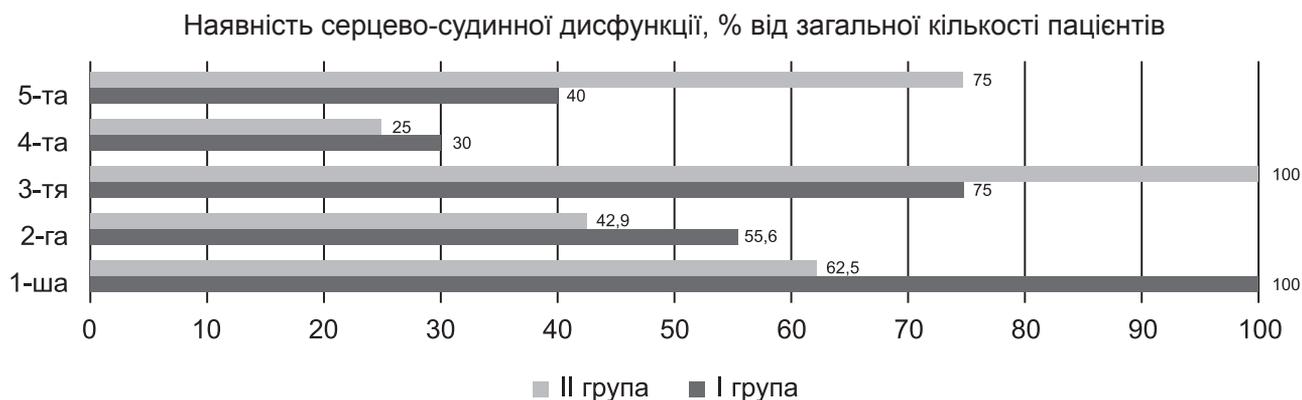
Ми проаналізували тривалість серцево-судинної дисфункції та помітили, що найдовше вона спостерігалася серед пацієнтів 1-ої та 4-ої вікових підгруп, найбільш коротко-

часно – серед пацієнтів 5-ї вікової підгрупи (табл.2). В 1-ій віковій підгрупі гемодинамічні порушення тривали $7,6 \pm 0,5$ днів в I групі та $8,8 \pm 0,9$ днів в II групі ($p>0,05$); в 4-ій віковій підгрупі - $6,7 \pm 0,4$ днів в I групі та $10,1 \pm 1,2$ днів в II групі ($p>0,05$). Тоді як в 5-ій віковій підгрупі - $4,1 \pm 0,3$ дні в I групі та $4,7 \pm 0,5$ дні в II групі ($p>0,05$).

Ми з'ясували, що достовірні відмінності тривалості госпіталізації у ВАІТ були серед пацієнтів 1-ої та 5-ої вікових підгруп (табл.2): в 1-ій віковій підгрупі даний показник в II групі був в 1,3 раза нижчим, порівняно з I групою ($p<0,05$); в 5-ій віковій підгрупі ситуація була зворотною – тривалість госпіталізації була в 1,4 раза вищою в II групі, порівняно з I групою ($p<0,05$).

Аналіз показників кумулятивного гідробалансу (за відносними показниками зміни маси тіла пацієнта, порівняно з етапом надходження на лікування) встановив, що серед пацієнтів I групи в 1-ій віковій підгрупі він був суттєво та достовірно вищим, порівняно з II групою пацієнтів (табл.3) та становив на етапі дослідження d_3 12 [9; 14] % в I групі та 6 [4; 7] % в II групі ($p<0,05$); на етапі дослідження

Рис 1. Виявлення серцево-судинної дисфункції у пацієнтів I та II груп.



Клінічний критерій	Вікова підгрупа	I група (n=43)	II група (n=53)	P
Тривалість серцево-судинної дисфункції з потребою у застосуванні інотропів та/або вазопресорів, днів	1-ша	7,6±0,5	8,8±0,9	0,11
	2-га	5,6±0,6	4,3±0,2	0,31
	3-тя	7,2±0,4	7,1±0,6	0,89
	4-та	6,7±0,4	10,1±1,2	0,09
	5-та	4,1±0,3	4,7±0,5	0,18
Тривалість госпіталізації у ВІТ, днів	1-ша	16,3±1,2	12,1±0,3	0,03
	2-га	9,8±0,7	9,1±0,3	0,22
	3-тя	13,2±1,1	14,5±1,2	0,51
	4-та	14,6±1,3	11,4±1,1	0,08
	5-та	8,5±0,6	12,3±1,6	0,04

Примітка: а - порівняння I та II груп з допомогою t-критерію Стьюдента.

Таблиця 2. Вторинні кінцеві клінічні точки ефективності терапії, $X \pm \sigma$.

d_5 складав 8 [7; 11] % та 3 [2; 6] %, відповідно ($p < 0,05$); на етапі дослідження d_7 - 7 [6; 10] % та 4 [3; 5] % ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів 2-ої вікової підгрупи кумулятивний гідробаланс мав достовірні відмінності між I та II групами пацієнтів на етапі дослідження d_7 , коли він в I групі становив 7 [4; 9] % а в II групі - 3 [2; 4] % ($p < 0,05$). На етапах дослідження d_3 та d_5 було виявлено тенденцію до вищих показників кумулятивного гідробалансу серед пацієнтів I групи.

Обговорення. Дані про поширеність порушень функції серцево-судинної системи серед дитячого населення залишаються недостатньо вивченими, попри значну кількість публікацій, присвячених даній клінічній проблемі. Причини серцевої недостатності у дітей в країнах з низьким та середнім економічним достатком є переважно вторинними та потенційно виліковними (Sibetcheu, Agbor, Nyaga, Bigna & Noubiar, 2018). Тому детальна

клінічна та інструментальна інтерпретація функцій серцево-судинної системи із застосування різноманітних методів дослідження (Філик, 2020, Василів & Підгірний, 2019) дозволять підвищити якість лікування пацієнтів з некардіальними причинами порушень гемодинаміки. Неінвазивні пролонговані технології, що дозволяють визначати ударний об'єм, серцевий викид та серцевий індекс, вивчені в багатьох дослідженнях як на клінічних моделях за участю тварин (Yamashita, 2020)], коли оцінювали вплив ШВЛ на час поширення пульсової хвилі до периферичної частини кінцівки, так і серед дорослих пацієнтів (Sakamoto, Terada, & Ochiai, 2020).] при вивченні динамічних змін ударного об'єму в периопераційному періоді. Вивченню показників, отриманих з допомогою неінвазивного пролонгованого моніторингу гемодинаміки (технологія esCCO, NIHON CODEN), у дорослих пацієнтів присвячено багато публіка-

Таблиця 3. Позитивний кумулятивний гідробаланс у пацієнтів 1-ої та 2-ої вікових підгруп, Me [Q1; Q3].

Вікова підгрупа	Етап дослідження	I група, % від маси тіла при надходженні на лікування	II група, % від маси тіла при надходженні на лікування	P
1-ша	d_3	12 [9; 14]	6 [4; 7]	0,04
	d_5	8 [7; 11]	3 [2; 6]	0,008
	d_7	7 [6; 10]	4 [3; 5]	0,03
2-га	d_3	9 [7; 11]	6 [4; 9]	0,05
	d_5	7 [5; 8]	4 [3; 6]	0,12
	d_7	7 [4; 9]	3 [2; 4]	0,006

Примітка: а - порівняння I та II груп з допомогою Kruskal-Wallis тесту.

цій, тоді як серед пацієнтів молодших 18 років таких публікацій обмаль. Разом з тим, є дані, отримані серед педіатричних пацієнтів в проспективному рандомізованому неінтервенційному контрольованому одноцентровому дослідженні, куди увійшло 162 пацієнти віком від 1 міс до 18 років (Філик, 2020). В даному дослідженні було встановлено, що при ГДН у всіх вікових підгрупах пацієнтів, незалежно від форми ГДН (гіпоксемічної чи гіпоксемічно-гіперкапнічної), характерним був гіпердинамічний тип кровообігу з високими показниками серцевого індексу та доставки кисню, а їх нормалізація для дітей віком від 1 міс до 12 років починалася з третьої доби від початку поступового зниження параметрів підтримки ШВЛ, а серед дітей у віці 12-18 років - починаючи з першого дня, коли можливим стало зниження параметрів ШВЛ. Причинами такого перебігу змін гемодинаміки в пацієнтів з дихальною недостатністю можна вважати як зниження потреби в доставці кисню в них внаслідок нормалізації функції газообміну в легенях і зменшення шунтування венозної крові, так і зменшення роботи дихання, яку виконували дихальні м'язи та споживали багато кисню.

В нашому дослідженні вперше було встановлено поширеність серцево-судинної дисфункції серед пацієнтів з гострою дихальною недостатністю. Найвищою була частота гемодинамічних порушень серед пацієнтів трьох вікових підгруп, що загалом охопило дітей від 1 міс до 6 років. У дослідженнях, присвячених серцево-судинній недостатності у дітей найчастішою позасерцевою причиною таких змін є сепсис [8, 9], що також було характерно для включених у наше дослідження пацієнтів, адже у них найчастішими причинами виникнення дихальної недостатності була пневмонія чи її поєднання з іншими захворюваннями легень. Ще однією причиною серцево-судинної порушень у дітей є шунтування крові. І якщо до типових кардіальних порушень тут включають вроджені вади серця, то у випадку включених у наше дослідження пацієнтів шунтування крові має позасерцевий характер, адже відбувається на рівні альвеол в легенях, проте, прояви даного порушення

будуть подібними як і при позалегеновому шунтуванні.

Також необхідно брати до уваги наявність у дітей анатомо-фізіологічних особливостей як серцево-судинної системи так і системи органів дихання. Зокрема, у дітей грудного віку податливість міокарда є зниженою а ударний об'єм - "фіксованим". Тому з допомогою швидкої внутрішньовенної інфузії тяжко швидко скорегувати гемодинамічні порушення внаслідок гіповолемії. Водночас, у таких дітей фізіологічно високою є частота серцевих скорочень, це обмежує час як систоли так і для діастоли та обмежує час для кінцево-діастолічного наповнення камер серця. На додачу, у такої вікової групи дітей може персистувати фізіологічна легенева гіпертензія, що може поглиблювати гіпоксемію через функціонування так званого "перехідного типу кровообігу" при одночасній наявності захворювання легень, коли венозна кров через ще необлітеровані фетальні комунікації за рахунок градієнту тиску оминає мале коло кровообігу та не оксигенується. Наявністю таких особливостей і можна пояснити більші показники кумулятивного гідробалансу, тривалу персистенцію серцево-судинної дисфункції. А динамічний моніторинг та персоналізована мультипараметрична гемодинамічна підтримка могли б допомогти вплинути на вищезазначені результати лікування.

Найбільш тривалою була персистенція серцево-судинної дисфункції серед дітей у віці 1 міс – 1 рік, а найменш тривалою – серед пацієнтів вікової групи 12-18 років. Очевидно, що дані особливості мають зв'язок як з рівнем 28-денної летальності, яка була найвищою серед пацієнтів у віці 1 міс- 1 рік, так і з показниками кумулятивного гідробалансу, який теж був найвищим серед пацієнтів даної вікової групи. Відомо, що рівень поліорганної дисфункції, рівень летальності та кумулятивний гідробаланс пацієнта мають тісний взаємозв'язок, адже чим більш вираженим є інтерстиційний набряк, тим більше страждає перфузія тканин та відповідно, вищими будуть показники летальності (Garrioch & Gillies, 2015).

Однозначно, варто підтримувати так званий "нульовий" гідробаланс у пацієнта після

того як його життя вже врятоване від критичної гіповолемії. В цьому може допомогти тактика об'єктивізації показників переднавантаження. В нашому дослідженні для пацієнтів II групи після щоденного визначення індексу спадиння нижньої порожнистої вени при диханні проводилося переоцінювання об'єму призначеної інфузійної терапії. У випадках коли вже були наявні інтерстиційні набряки, кумулятивний гідробаланс перевищував 5% від вихідної маси тіла, а показники переднавантаження свідчили про внутрішньосудинний дефіцит рідини – приймалося рішення (з врахуванням абсолютної кількості альбуміну в сироватці крові) про доцільність трансфузії 20% розчину альбуміну. Це дозволяло в малому об'ємі введеної рідини отримувати середньотривалий ефект (до 12-18 год) утримування рідини внутрішньосудинно, що підтверджувалося з допомогою ультразвукового дослідження нижньої порожнистої вени, а також співвідношення об'ємів правих та лівих камер серця. Зрозуміло, що трактування отриманих результатів обстежень повинне проводитися і з врахуванням динаміки показників параметрів підтримки ШВЛ. Відомо, що високі значення тиску наприкінці видиху сприяють зростанню показників переднавантаження, які не зможуть правильно відобразити дефіцит рідини внутрішньосудинно. Тут на допомогу у прийнятті рішення може

прийти показник погодинного темпу сечовиділення пацієнта з однієї сторони (як маркер достатнього об'єму циркулюючої крові та відповідно достатнього рівня ефективного перфузійного тиску в нефроні), так і наявність відносної недостатності трикуспідального клапана при відносно великому об'ємі правих камер серця пацієнта (які будуть свідчити на користь перевантаження судинного русла рідиною, або про потребу використати інотропні препарати без ефекту підвищення тиску в малому колі кровообігу).

Висновки. Встановлено достовірне ($p < 0,05$) зниження в 5,9 разів рівня 28-денної летальності та зниження в 1,3 рази тривалості госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії серед пацієнтів у віці 1 міс – 1 рік при застосуванні мультипараметричного підходу до моніторингу та персоналізованого підходу до менеджменту порушень гемодинаміки. Встановлено наявність тенденції до зменшення часу госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії серед пацієнтів вікової групи 6-12 років та тенденції до зростання тривалості госпіталізації серед пацієнтів вікової групи 12 – 18 років. Для отримання достовірних результатів в інших вікових групах дослідження необхідно продовжувати та включити більшу кількість пацієнтів.

Фінансування. Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Василів, М., & Підгірний, Я. (2019). Черезстравохідна ехокардіографія і її місце в періопераційному моніторингу (огляд літератури). *Медицина невідкладних станів*, (4), 44-47.
- Філик, О. В. (2020). Зміни показників гемодинаміки у дітей з гострою дихальною недостатністю при відлученні від ШВЛ. *Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, (3 (92)), 30-38.
- Burns, J. P., Sellers, D. E., Meyer, E. C., Lewis-Newby, M., & Truog, R. D. (2014). Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals*. *Critical care medicine*, 42(9), 2101–2108.
- Garrioch, S. S., & Gillies, M. A. (2015). Which intravenous fluid for the surgical patient?. *Current opinion in critical care*, 21(4), 358-363.
- Goonasekera, C. D., Carcillo, J. A., & Deep, A. (2018). Oxygen Delivery and Oxygen Consumption in Pediatric Fluid Refractory Septic Shock During the First 42 h of Therapy and Their Relationship to 28-Day Outcome. *Frontiers in pediatrics*, 6, 314.
- Masarone, D., Valente, F., Rubino, M., Vastarella, R., Gravino, R., Rea, A., ... & Limongelli, G. (2017). Pediatric heart failure: a practical guide to diagnosis and management. *Pediatrics & Neonatology*, 58(4), 303-312.
- Sakamoto, N., Terada, T., & Ochiai, R. (2020). Prediction of Fluid Responsiveness by Means of Stroke Volume Variation Measured by Pulse Wave Transit Time-Based Cardiac Output Monitoring. *Toho Journal of Medicine*, 6(1), 41-47.
- Sibetcheu, A. T., Agbor, V. N., Nyaga, U. F., Bigna, J. J., & Noubiap, J. J. (2018). Epidemiology of heart failure in pediatric populations in low-and middle-income countries: a protocol for a systematic review. *Systematic reviews*, 7(1), 52.
- Walley, K. R. (2018). Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Current opinion in critical care*, 24(4), 292-299.
- Yamashita, K. (2020). Pulse-wave transit time with ventilator-induced variation for the prediction of fluid responsiveness. *Acute Medicine & Surgery*, 7(1), e484.

UDC 616.24-008.4-002.777-036.882-08-053.2

Olha Filyk

PhD, Associate Professor, 2. Danylo Halytsky Lviv National Medical University

PERSONALIZED INTENSIVE CARE OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN WITH RESPIRATORY FAILURE

Abstract. This article presents data on the frequency of incidence and duration of cardiovascular dysfunction in children with acute respiratory failure. The information on expediency of carrying out of personalized hemodynamic management in case of its insufficiency with use of multiparametric approach to estimate haemodynamic data are presented. The aim of the study was to compare the effectiveness of the standard approach and proposed by us additions to treatment of haemodynamic disorders in children with respiratory failure. It was summarized from the literature reviews that the presence and maintenance of patient's spontaneous breathing pattern with use of non-invasive estimated cardiovascular monitoring, evaluation of preload with ultrasonography and reassessment of rate and volume of fluid replacement with taking into account solution's composition might improve treatment results in children with acute respiratory failure. We conducted a prospective single-center non-interventional cohort study in children with acute respiratory failure 1 month - 18 years old. Patients were randomly divided into I and II groups. The data analysis included 43 patients of group I, who received conventional for this intensive care unit monitoring and treatment and 53 patients of group II, in whom we took into account the results of multiparametric monitoring during the correction of hemodynamics. Monitoring of hemodynamics included heart rate, non-invasive systolic, diastolic and mean blood pressure capillary refill time and presence of peripheral arteries pulsation with clinical verification of "warm" or "cold" shock, ScvO₂ and lactate levels in the central venous blood; non-invasive estimated monitoring of stroke volume, cardiac output, cardiac index, stroke index using the esCCO technology, NIHON COHDEN (Japan) and the ratio of inferior vena cava diameter at inspiration and exhalation. Hemodynamic support in groups I and II included early goal-directed therapy, individualized and personalized treatment. In II group of patients there were taken into account the dynamics of changes of non-invasive esCCO data about stroke volume, cardiac output, cardiac index and stroke index, cumulative hydrobalance and the ratio of the of inferior vena cava diameter at inspiration and exhalation. Early goal-directed therapy was aimed to (supra) normalize of blood flow and was based on normal hemodynamic data for population, according to percentiles for specific age groups of patients. Individualized hemodynamic therapy included functional hemodynamic monitoring with assessment of to volemic therapy answer, individualization of target points and maximization of blood flow. Personalized hemodynamic management consisted of applying an adaptive multiparametric approach to hemodynamic assessment. Spontaneous diaphragmatic activity was maintained along all time of mechanical ventilation. The primary endpoint was 28-day mortality rate; secondary endpoints were the duration of cardiovascular dysfunction and the duration of intensive care unit stay. To assess age-dependent data, patients were divided into age subgroups: 1st subgroup - children 1 month - 1 year old; 2nd subgroup - children 1 - 3 years old; 3rd subgroup - children 3 - 6 years old; 4th subgroup - children 6 - 12 years old; 5th subgroup - children 12 - 18 years old. It was determined that the level of 28-day mortality was: in 1st age subgroup - 18.2% in group I and 3.1% in group II ($p = 0.02$), in the 2nd age subgroup - 11.1% and 0%, respectively ($p = 0.11$); in the 4th age subgroup - 10% and 0%, respectively ($p = 0.28$); in the 3rd and 5th age subgroups - was 0% in I and II groups. The prevalence of hemodynamic disorders was: in 1st age subgroup in patients of group I - 100%, while in group II - 62.5% ($p = 0.001$); in 2nd age subgroup - 55.6% in patients from group I and 42.9% in patients from group II ($p = 0.05$); in 3rd age subgroup in 100% of patients of group II and only in 75% of patients of group I ($p = 0.02$). In the 4th age subgroup no significant differences

were found between I (30% of patients) and II groups (25% of patients), $p = 0.28$; in 5th age subgroup the frequency of cardiovascular dysfunction was 40% in group I, compared with 75% in group II ($p = 0.008$). It was found that duration of hemodynamic insufficiency was longer in patients of 1st and 4th age subgroups, and relatively shorter in patients of 5th age subgroup: in the 1st age subgroup it was 7.6 ± 0.5 days in group I and 8.8 ± 0.9 days in group II ($p > 0.05$); in 4th age subgroup - 6.7 ± 0.4 days in group I and 10.1 ± 1.2 days in group II ($p > 0.05$), while in 5th age subgroup - 4.1 ± 0.3 days in group I and 4.7 ± 0.5 days in group II ($p > 0.05$). We found that there were significant differences in the duration of stay in intensive care unit among patients of the 1st and 5th age subgroups. Specifically, in 1st age subgroup this indicator was in 1.3 times less in group II, compared with group I ($p < 0.05$); in 5th age subgroup the situation was the opposite- the duration of intensive care unit stay in group II was in 1.4 times more in group I ($p < 0.05$). Thus, obtained data demonstrated the results of the use of personalized management of hemodynamic disorders in children with acute respiratory failure. The use of a multiparametric approach to hemodynamic assessment in clinical practice may allow more differentiated use of volume replacement therapy as loop diuretics and will have a beneficial effect on the final clinical outcomes in patients with acute respiratory failure.

Key words. Hemodynamics, children, respiratory failure, non-invasive monitoring.

UDC 616.24-008.4-002.777-036.882-08-053.2

Филык Ольга Владимировна

Кандидат медицинских наук, доцент, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Аннотация. В статье приведены данные о частоте выявления и продолжительности сердечно-сосудистой дисфункции среди детей с острой дыхательной недостаточностью. Обобщены сведения о целесообразности проведения персонализированного менеджмента гемодинамических нарушений с мультипараметричным подходом к оценке полученных показателей. Основной целью проведенного исследования было сравнить эффективность стандартного подхода и предлагаемых нами дополнений к коррекции гемодинамических нарушений у детей с дыхательной недостаточностью. Обобщение данных из литературных источников показало, что наличие и поддержание паттерна спонтанного дыхания пациента вместе с неинвазивным пролонгированным мониторингом показателей сердечно-сосудистой системы, ультразвуковой контроль показателей преднагрузки и периодическая переоценка объема, темпа и качественного состава растворов для инфузионной терапии могут улучшить результаты лечения детей с острой дыхательной недостаточностью. Нами было проведено проспективное одноцентровое неинтервенционное когортное исследование среди детей 1 мес - 18 лет с острой дыхательной недостаточностью. Пациенты были разделены случайным образом на I и II группы. В анализ данных вошло 43 пациента I группы, которые получали традиционный для данного отделения интенсивной терапии мониторинг и лечения и 53 пациента II группы, в которых при проведении коррекции показателей гемодинамики принимали во внимание полученные результаты мультипараметричного мониторинга.

Мониторинг гемодинамики включал определение показателей частоты сердечных сокращений, неинвазивного систолического, диастолического и среднего артериального давления, времени капиллярного наполнения и пульсации артерий на периферии с клинической верификацией "теплого" или "холодного" шока, показателей ScvO₂ и уровня лактата в центральной венозной крови, неинвазивный пролонгированный мониторинг ударного объема, сердечного выброса, сердечного индекса, ударного индекса с помощью технологии пролонгированного исследования сердечного выброса, NIHON CONDEN (Япония) и показателей соотношения диаметра нижней полой вены на вдохе и на выдохе. Гемодинамическая поддержка в I и II группах включала раннюю цель-ориентированную терапию, индивидуализированную и персонализированную поддержку. Во II группе пациентов при проведении коррекции гемодинамики принимали во внимание динамику изменений показателей неинвазивного определения ударного объема, сердечного выброса, сердечного индекса и ударного индекса, кумулятивный гидробаланс и соотношение диаметра нижней полой вены на вдохе и на выдохе. Ранняя цель-ориентированная терапия была направлена на (супра)нормализацию кровотока и базировалась на показателях норм гемодинамики для популяции, в частности на показателях перцентилей для конкретных возрастных групп пациентов. Индивидуализированная гемодинамическая терапия включала функциональный гемодинамический мониторинг с оценкой рефрактерности к волемической терапии, индивидуализацией целевых точек и максимализацией кровотока. Персонализированный гемодинамический менеджмент заключался в применении адаптивного мультипараметричного подхода к оценке гемодинамики. При проведении искусственной вентиляции легких у пациентов поддерживалась спонтанная диафрагмальная активность.

Первичной конечной точкой оценки был уровень 28-дневной летальности; вторичными конечными точками оценки были продолжительность сердечно-сосудистой дисфункции и продолжительность госпитализации в отделении интенсивной терапии. Для оценки показателей, которые зависели от возраста, пациенты были разделены на возрастные подгруппы: 1 подгруппа - дети 1 мес - 1 год; 2 подгруппа - дети 1 - 3 года; 3 подгруппа - дети 3 - 6 лет; 4 подгруппа - дети 6 - 13 лет; 5 подгруппа - дети 13 - 18 лет. В результате проведенного исследования было установлено, что уровень 28-дневной летальности составлял: в первой возрастной подгруппе - 18,2% в I группе и 3,1% во II группе ($p = 0,02$), во второй возрастной подгруппе - 11,1% и 0%, соответственно ($p = 0,11$) в четвертой возрастной подгруппе 10% и 0%, соответственно ($p = 0,28$), в третьей и пятой возрастных подгруппах - 0% в I и II группах. Установлено распространённость выявления гемодинамических нарушений: в первой возрастной подгруппе среди пациентов I группы сердечно-сосудистую дисфункцию обнаружено в 100% пациентов, тогда как во II группе - только 62,5% пациентов ($p = 0,001$); во второй возрастной подгруппе - в 55,6% пациентов I группы и в 42,9% пациентов II группы ($p = 0,05$); в третьей возрастной подгруппе - в 100% пациентов II группы и только у 75% пациентов I группы ($p = 0,02$). В четвертой возрастной подгруппе различия не были достоверны между I (30% пациентов) и II группами (25% пациентов), $p = 0,28$; в пятой возрастной подгруппе частота сердечно-сосудистой дисфункции составила 40% в I группе, по сравнению с 75% во II группе ($p = 0,008$). Выявлено, что дольше нарушения гемодинамики наблюдалась среди пациентов первой и четвертой возрастных подгрупп, наиболее кратковременно - среди пациентов 5-й возрастной подгруппы. В первой возрастной подгруппе они продолжались $7,6 \pm 0,5$ дней в I группе и $8,8 \pm 0,9$ дней во II группе ($p < 0,05$); в четвертой возрастной подгруппе - $6,7 \pm 0,4$ дней в I группе и $10,1 \pm 1,2$ дней во II группе ($p < 0,05$), тогда как в пятой возрастной подгруппе - $4,1 \pm 0,3$ дня в I группе и $4,7 \pm 0,5$ дня во II группе ($p > 0,05$). Мы выяснили, что достоверные различия длительности госпитализации в отделении интенсивной терапии были среди пациентов первой и пятой возрастных подгрупп. В частности, в первой возрастной подгруппе данный показатель был в 1,3 раза ниже во II группе по сравнению с I группой ($p < 0,05$); в пятой возрастной подгруппе ситуация была обратной - продолжительность госпитализации во II группе была в 1,4 раза выше по сравнению с I группой ($p < 0,05$). Таким образом, полученные нами данные впервые продемонстрировали результаты применения персонализированного менеджмента нарушений гемодинамики среди детей с острой дыхательной недостаточностью. Использование в клинической практике мультипараметричного подхода оценки гемодинамики может позволить более дифференцированно применять инфузионную терапию и петлевые диуретики и будет иметь благоприятное влияние на конечные клинические результаты лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью.

Ключевые слова. Гемодинамика, дети, дыхательная недостаточность, неинвазивный мониторинг.

UDC 616.858:612.821.7

DOI: 10.32345/USMJ.3(117).2020.58-67

Шкодїна Анастасїя Дмитрївна

Студентка, Українська медична стоматологїчна академїя, Україна

Таряник Катерина Анатолїївна

Кандидат медичних наук, доцент, Українська медична стоматологїчна академїя, Україна

Бойко Дмитро Іванович

Кандидат медичних наук, Українська медична стоматологїчна академїя, Україна

ВПЛИВ РОЗЛАДІВ СНУ НА КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

Анотація. Стаття узагальнює аргументи та контраргументи в межах наукової дискусії з питання впливу розладів сну на розвиток когнітивного зниження у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Основною метою проведеного дослідження є вивчення можливості прогнозування розвитку когнітивного зниження шляхом оцінки вираженості розладів сну та їх відмінності при наявності порушення когнітивних функцій. Систематизація літературних джерел та підходів до вирішення проблеми засвідчила, що розлади сну розвиваються на ранніх етапах хвороби Паркінсона та часто супроводжують когнітивні порушення. Когнітивне зниження виявляється протягом усього періоду хвороби Паркінсона і варіює від помірних на ранніх стадіях, до деменції - на пізніх. Актуальність дослідження взаємозв'язку розладів сну та когнітивних функцій полягає у можливості подальшого удосконалення прогнозування розвитку когнітивного зниження з метою його ефективної корекції. Лікування порушень сну може супроводжуватися покращенням пам'яті і навіть морфологічними змінами головного мозку. Тому постає питання можливості корекції когнітивного зниження шляхом впливу на розлади сну. Методика проведення дослідження включала оцінку загального статусу пацієнтів за уніфікованою шкалою хвороби Паркінсона, монреальською когнітивною оціночною шкалою та шкалою сну при хворобі Паркінсона. Тривалість дослідження складала 8 місяців. Об'єктом дослідження обрано пацієнтів з хворобою Паркінсона. В статті представлено результати обстеження хворих, які засвідчують, що у пацієнтів із хворобою Паркінсона та когнітивним зниженням виявлено переважання моторних розладів, порушення сну та загального балу за шкалою сну при хворобі Паркінсона. При наявності когнітивного зниження більш виражені порушення моторних функцій у повсякденному житті, що можуть обумовлювати порушення сну та його якості. Дослідження емпірично підтверджує та теоретично доводить, що оцінка розладів сну може використовуватись для прогнозування ризику розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для удосконалення ранньої діагностики та превенції розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона, що, в свою чергу, обумовлює покращення якості лікування даних пацієнтів. Такі зміни можуть безпосередньо вплинути на вибір терапевтичної тактики та покращити якість життя пацієнтів із хворобою Паркінсона. Відкритим залишається питання особливостей різних розладів сну та їх прогностична цінність відносно когнітивного зниження у пацієнтів із різними формами хвороби Паркінсона. Дослідження в країнах північної Європи склав 0,935, що вказує на значно високу силу зв'язку.

Ключові слова: Інсомнія, когнітивні розлади, немоторні прояви, порушення сну, хвороба Паркінсона, циркадіанні ритми

Вступ. Нейродегенеративні захворювання включають велику групу неврологічних захворювань. Симптоми, зазвичай, проявляються з віком і пов'язані з відмиранням нейронів і гліальних клітин у центральній нервовій системі (Дронська Х.А. та ін., 2018). Хвороба Паркінсона (ХП) – поширене нейродегенеративне захворювання нервової системи, яке вражає 1–2 на 1000 осіб. Його поширеність має тенденцію збільшуватися з віком та охоплювати 1 % населення віком понад 60 років (Zafar S. Та Yaddanapudi S. S., 2020). На сьогодні у світі зареєстровано понад 10 млн людей, хворих на хворобу Паркінсона, і, на думку спеціалістів, цей показник має тенденцію до збільшення майже в 2 рази вже до 2030 року (Котвицька А. А. та Прокопенко О.С., 2017).

Захворювання характеризується неухильним прогресуванням, що неминуче призводить до інвалідності і значних соціально-економічних витрат суспільства. Це визначає велику медико-соціальну значущість проблеми і необхідність подальшої розробки методів фармакотерапії і реабілітації хворих. Виявлено, що адекватне лікування ХП, навіть зі зниженням темпу прогресування захворювання всього на 10%, дозволяє заощаджувати значні кошти в системі охорони здоров'я (на діагностику, адекватну терапію і своєчасне проведення заходів медико-соціальної реабілітації потрібно витрат у багато разів менше, ніж на догляд за тяжкохворими) (Глушко А.В., Таряник К.А. та Литвиненко Н.В., 2013).

За сучасними уявленнями, хвороба Паркінсона (ХП) - це хронічний, прогресуючий, пов'язаний з віком, нейродегенеративний розлад, котрий характеризується дегенерацією дофамінергічних нейронів в компактній частині чорної речовини із специфічними патоморфологічними змінами (включення, що містять альфа-синуклеїн - тільця Леві і нейрити), синуклеїнергічною дегенерацією адренергічних нейронів голубої плями, холінергічних нейронів базального ядра Мейнерта, серотонінергічних нейронів дорзального шва, нейронів нюхової системи, великих півкуль, стовбура, спинного мозку і периферичної вегетативної нервової системи (Пашковський В. М. та ін., 2017). Знижен-

ня гальмівного впливу дофаміну на нейрони стріатума призводить до відносного переважання активності холінергічних систем мозку. Додаткове значення має ексайтотоксичний ефект надлишкових концентрацій глутамату, що обумовлений дезінтеграцією стріакортикальних зв'язків внаслідок ураження дофамінергічного мезокортикального шляху.

Клінічні прояви ХП варіюють від широкого спектра моторних (гіпокінезія, ригідність, тремор спокою) до немоторних порушень (когнітивних, психоемоційних, вегетативних, сенсорних) (Titova N. та Chaudhuri K. R., 2017).

У науковців великий інтерес викликає вивчення взаємозв'язку між розвитком патологічного процесу та когнітивним потенціалом пацієнта (Демченко А.В. та Бірюк В.В., 2020). Характер когнітивних порушень при ХП може бути різноплановим та в різному ступені охоплювати виконавчі функції, зоровопросторове сприйняття, пам'ять та мовлення (Крижановський С.А. та ін., 2017).

Під час нейропсихологічного дослідження досить часто виявляють порушення когнітивних функцій, при цьому скарги в пацієнта, як правило, відсутні. Це пов'язано з характером розладів, оскільки вони зачіпають нейродинамічний рівень і проявляються брадифренією, зниженням уваги та оперативної пам'яті, що досить часто залишається не поміченим як з боку пацієнта, так і лікаря. В патогенезі когнітивного зниження імовірно відіграє роль дегенерація дофамінергічних нейронів медіальної частини чорної субстанції та вентральної частини покрівлі мозку, які утворюють мезокортикальний шлях, а також норадренергічних нейронів голубої плями та холінергічних нейронів базального ядра Мейнерта і кори головного мозку (Богданов Р.Р., Борисова С.Ю. та Котов С.В., 2015).

Когнітивне зниження виявляється протягом усього періоду ХП і варіюють від помірних на ранніх стадіях до деменції на пізніх. Так, 18-36% пацієнтів з діагностованою ХП вже мають ті чи інші когнітивні розлади. З прогресуванням основного захворювання у 27% пацієнтів розвиваються помірні когнітивні порушення по дизрегуляторному типу, які охоплюють виконавчі функції. Вони є пре-

диктором деменції, яка виникає у 10% пацієнтів з даними розладами протягом 3-5 років, а через 20 років після встановлення діагнозу деменція виявляється у 83% пацієнтів (Таппахов А.А., 2017).

Відомо, що когнітивне зниження асоційовано з більш тяжкими стадіями захворювання і, як наслідок, погіршенням якості життя. З іншого боку, у пацієнтів, які мали більш виражений моторний дефіцит, когнітивні функції були частіше порушені, що обумовлює необхідність виявлення прогресування ХП та попередження розвитку деменції (Simon-Gozalbo A., 2020).

Комплекс немоторних симптомів широко представлений при ХП, однак недостатньо діагностується в клінічній практиці через відсутність активних скарг з боку пацієнта, а також через недостатню спрямованість опитування лікарями-неврологами під час візиту. Це призводить до того, що немоторні прояви ХП часто залишаються нерозпізнаними, а у випадках відсутності адекватного лікування чинять згубний вплив на якість життя (Карабань І.Н., Шаленко О.В. та Крижановський С.А., 2017).

Одними з найбільш значимих немоторних проявів ХП визначають розлади сну. Їх частота у пацієнтів з ХП складає 90%, що у 3-5 разів вище ніж у відповідної вікової категорії без нейродегенеративних захворювань (Нодель М.Р. та Ковров Г.В., 2017). Контроль сну організмом залежить від балансу між циклами сну-непання та циркадними ритмами, що реалізуються периферичними осциляторами та супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса (Кайдашев І.П., 2020). При цьому повільний та швидкий сон відіграють різні ролі в консолідації пам'яті залежно від її модальності. Повільний сон переважно забезпечує процеси епізодичної та семантичної пам'яті, а швидкий процедурної та емоційної. Таким чином, порушення сну у випадку скорочення його тривалості або змін мікроструктури чинять негативний вплив на когнітивні функції (Полуктов М.Г., 2018).

Зміни в архітектурі сну переважно пояснюють ураженням ключових зон головного мозку, що беруть участь в його регуляції. Однак

ці розлади можуть бути пов'язані безпосередньо з основним захворюванням, бути вторинними відносно симптомів ХП або побічними ефектами специфічного лікування (Keir L.M. та Breen D. P., 2020).

Найвагоміший вплив на повсякденну активність пацієнтів з ХП чинить хронічна інсомнія, що зустрічається у 60-98% випадків. Загалом вона представлена порушеннями структури та фрагментарністю сну (частими пробудженнями). При цьому значно знижуються загальна тривалість та ефективність сну. Появі інсомнії, окрім первинних факторів (вік та нейродегенеративний процес) сприяють рухові (гіпокінезія, ригідність, тремор, дистонія), сенсорні (біль, парестезії), емоційні, психотичні розлади та ніктурія (Нодель М.Р., 2011).

Сучасні дані свідчать, що розлади сну на кілька років випереджають розвиток рухового дефіциту при ХП. Відомо, що розлади поведінки у фазі швидкого руху очей є предиктором розвитку ХП. Епідеміологічні дослідження свідчать, що у 80% з цим симптомом розвиваються альфа-синуклеїнопатії. Також обговорюється прогностична значимість синдрому неспокійних ніг, який спостерігається на доклінічній стадії ХП. Проспективними дослідженнями продемонстровано, що такі пацієнти мають вищий ризик розвитку ХП. У якості премоторного маркера також розглядають надмірну денну сонливість та ранні зміни циркадіанної регуляції (Амосова Н.А., 2016).

Корекція порушень сну може супроводжуватися покращенням пам'яті і навіть морфологічними змінами головного мозку. Тому постає питання можливості корекції когнітивного зниження шляхом впливу на розлади сну.

Відомо, що розлади сну нерідко супроводжують когнітивні порушення, але виникають на ранніх або навіть продромальних етапах розвитку ХП. Нині невизначеним залишається питання щодо прогностичного значення оцінки клінічно значимих розладів сну у пацієнтів із ХП відносно розвитку когнітивного зниження.

Метою дослідження стало – дослідити можливість прогнозування розвитку когні-

тивного зниження шляхом оцінки вираженості розладів сну та їх відмінності при наявності порушення когнітивних функцій.

Методи. Нами було проведено одномоментне крос-секційне дослідження когнітивних функцій та розладів сну у пацієнтів з ХП. Було обстежено 28 пацієнтів чоловічої та жіночої статі з різними фенотипами ХП. Діагноз ХП виставляли згідно з критеріями UK Brain Bank Criteria (Hughes A.J. та ін., 1992). Стан когнітивних функцій у пацієнтів з ХП визначали за допомогою монреальської когнітивної оціночної шкали (MoCA), згідно з якою загальна кількість балів <26 відповідає когнітивному зниженню (Nasreddine Z. та ін., 2005) Пацієнти були розподілені на групи відповідно до результатів оцінки порушень когнітивних функцій, а саме: група 1 – пацієнти з когнітивно-мнестичним зниженням (n=19), група 2 – пацієнти без когнітивно-мнестичного зниження (n=9). У кожній групі пацієнти були рандомізовані за статтю, віком, дебютом та тривалістю захворювання, методом лікування, стадійністю за шкалою Hoehn – Yahr та загальним балом уніфікованої шкали UPDRS (Martinez-Martin P. та ін., 2018).

Критеріями включення визначено: наявність ХП, стадія за Хеном та Яром 1-3, скарги на порушення сну, вік молодше 60 років. Критерії виключення: вторинний паркінсонізм, «паркінсонізм+», стадія ХП за Хеном та Яром більше 3, цереброваскулярні захворювання, вік 60 років і старше, клінічно діагностована деменція.

Вираженість розладів сну оцінювали за шкалою сну для пацієнтів із ХП (PDSS-2), відповідно до якої визначали рівень моторних розладів під час сну, проявів безпосередньо ХП, що погіршують сон та загальні порушення сну (Muntean M. L., 2016).

Дослідження схвалено комітетом біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою безкоштовної програми EZR Statistics 1.51, що перебуває у відкритому доступі на сайті медичного університету Джичі, Японія (Kanda Y., 2013).

Кількісні дані перевіряли на відповідність закону нормального розподілу за критерієм

Шапіро-Уїлка. Отримані дані обробляли методами описової статистики, згідно з яких для нормально розподілених кількісних даних обчислювали середнє арифметичне та середньоквадратичне відхилення ($M \pm \sigma$), а при розподілі, відмінному від нормального – медіану (Me) та інтерквартильний (25-75%) розмах (Q1-Q3).

Для порівняння кількісних даних використовували непараметричний критерій Мана-Уїтні. Для оцінки міри зв'язку між показниками розраховували відношення шансів (ВШ) з 95%-м довірчим інтервалом (95% ДІ) шляхом проведення бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням показників на підставі р-значення. Оцінка якості прогностичної моделі проводилася методом ROC-аналізу з вибором максимальних чутливості та специфічності. Для всіх вимірів критичним значенням було $p < 0,05$, при якому результати вважали статистично значимими.

Результати. Було обстежено 28 пацієнтів (середній вік – $56,2 \pm 3,3$ років), серед яких було 13 чоловіків (46,4%) та 15 жінок (53,6%). Середня тривалість захворювання була $6,3 \pm 0,8$ років. У пацієнтів групи 1 середнє значення за шкалою MoCA складало – 24,0 (20,0-25,0) балів, а у в групі 2 – 27,0 (26,5-28,0) балів.

Середнє значення стадій за шкалою Hoehn – Yahr у групі 1 становило 2,5 (2,3-2,8) балів, а в групі 2 – 2,5 (2,0-2,5), що не мало статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$).

Загальний бал UPDRS у групі 1 складав в середньому – 43,0 (28,0-58,0) балів, а в групі 2 – 40,5 (31,75-50,75) балів. Середні значення за субшкалами UPDRS-I у групі 1 становило 2,0 (1,0-3,0) балів, а в групі 2 – 0,5 (0,0-1,75) балів, UPDRS-II: у групі 1 – 12,0 (11,0-18,0) балів, а в групі 2 – 9,0 (6,5-9,5) балів, UPDRS-III: у групі 1 – 33,5 (19,75-42,5) балів, а в групі 2 – 32,0 (19,0-35,0) балів.

Частина IV UPDRS шкали не використовувалась у межах зазначеного дослідження.

Встановлено статистично значимо ($p = 0,002$) вищий результат за субшкалою UPDRS-II у групі 1 відносно групи 2. За іншими субшкалами та загальним балом UPDRS статистично значимих відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Показник шкали PDSS-2	Значення, Ме (Q1-Q3)		Рівень значимості, p
	Група 1	Група 2	
Моторні розлади під час сну	7,0 (5,0-9,0)	4,0 (0,5-7,0)	0,048*
Симптоми ХП	6,0 (4,0-8,0)	3,0 (0,5-5,5)	0,054
Порушення сну	10,0 (8,0-12,0)	8,0 (5,0-10,5)	0,037*
Загальний бал	23,0 (18,0-28,0)	13,0 (10,5-19,5)	0,002*

Примітка. * - відмінність між групами за критерієм Мана-Уїтні, $p < 0,05$.

Таблиця 1. Значення показників шкали PDSS-2 у пацієнтів з хворобою Паркінсона

У пацієнти групи 1 виявлено клінічно значимі (загальний бал PDSS-2 \geq 18) розлади сну.

Оцінка вираженості розладів сну у пацієнтів з ХП представлена в таблиці 1.

Визначено статистично значимо ($p < 0,05$) вищі рівні показників «Моторні розлади під час сну», «Порушення сну» та «Загальний бал» у пацієнтів групи 1 порівняно з групою 2.

Для аналізу зв'язку ризику когнітивного зниження (Y) для хворих на ХП з факторними ознаками: «Моторні розлади під час сну» (X1), «Симптоми ХП» (X2), «Порушення сну» (X3), «Загальний бал PDSS-2» (X4) та «UPDRS-II» (X5), – використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Для аналізу ми використовували результати обстеження 28 хворих (19 випадків когнітивного зниження). Побудована п'ятифакторна модель виявила залежність ризику розвитку когнітивного зниження від факторних ознак, площа під ROC-кривою AUC = 0.93 (95% ДІ 0.83 – 0.99), статистично значимо ($p < 0,05$) перевищує 0.5, що є свідченням адекватності побудованої моделі. У таблиці 2 наведені результати оцінки коефіцієнтів моделі.

Відбір мінімального набору факторних ознак, які пов'язані з вихідною змінною, використовували метод покрокового відкидання на підставі p-значення. Було виділено одну факторну ознаку, пов'язану з ризиком когнітивного зниження: «Загальний бал PDSS-2» (X4).

Логістична модель прогнозування, що побудована на виділених ознаках, AUC=0.89 (95% ДІ 0.76 – 0.98), статистично значимо ($p < 0,05$) перевищує 0.5, що є свідченням її адекватності. Погіршення прогностичних характеристик однофакторної моделі з якістю моделі, побудованої на всіх п'яти змінних не виявлено.

У таблиці 2 наведені результати оцінки коефіцієнтів моделі.

Таким чином, встановлено, що ризик летального випадку пов'язаний ($p < 0,05$) з «Загальний бал PDSS-2». Встановлено, що зі зростання вираженості розладів сну за шкалою PDSS-2 зростає ризик когнітивного зниження ($p = 0,041$), ВШ= 1.3 (95% ДІ 1.04 – 1.7) на кожен бал.

Вивчалися результати опитування пацієнтів з ХП. В результаті проведеного аналізу

Таблиця 2. Коефіцієнти п'ятифакторної моделі прогнозування ризику когнітивного зниження для хворих на хворобу Паркінсона.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВШ (95% ДІ)
Const	-13,0 \pm 8,3	0,018*	-
X1	-2,9 \pm 6,6	0,786	-
X2	3,1 \pm 4,2	0,452	-
X3	-2,2 \pm 1,9	0,344	-
X4	3,32 \pm 1,22	0,044*	7,3 (1,06-9,2)
X5	-2,3 \pm 3,6	0,527	-

Примітка. * - відмінність параметра моделі від 0 статистично значима, $p < 0,05$.

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m_b$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник ВШ (95% ВІ)
Const	-12,7±5,7	0,022*	-
X4	3,4±1,6	0,041*	1,3 (1,04-1,7)

Примітка. * - відмінність параметра моделі від 0 статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Коефіцієнти однофакторної моделі прогнозування ризику когнітивного зниження для хворих на хворобу Паркінсона

встановлено, що ризик когнітивного зниження (P) пов'язаний з порушеннями сну за шкалою PDSS-2 (X4). Побудовано однофакторну модель логістичної регресії, що описується формулою:

$$\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = -12,7 + 3,4 \times X4 \quad (1)$$

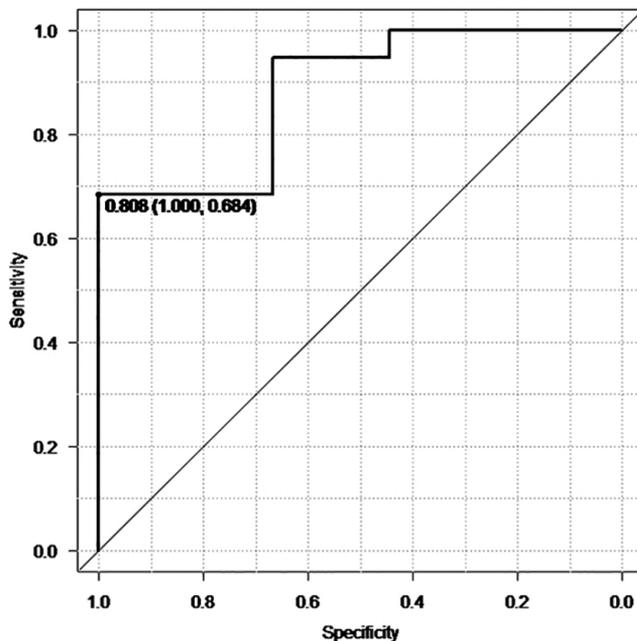


Рис. 1. ROC-крива однофакторної логістичної моделі

Для визначення граничного значення P_{gr} запропонованого тесту прогнозування ризику когнітивного зниження для хворих на ХП та оцінки його прогностичних характеристик було використано метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик. На рисунку 1 приведено ROC-криву тесту.

Запропонований тест дозволяє прогнозувати ризик когнітивного зниження, $AUC=0.89$ (95% ДІ 0.76 – 0.98), статистично значимо ($p < 0.05$) перевищує 0.5. Вибір оптимального

граничного значення тесту проводили за методом розрахунку Youden Index. Оптимальна границя прийняття рішення склала $P_{gr}=0.808$: для P (пацієнта) $\geq P_{gr}$ – можна прогнозувати ризик когнітивного зниження, для P (пацієнта) $< P_{gr}$ – можна прогнозувати відсутність когнітивного зниження. Обраний поріг прийняття рішень визначає значення чутливості на рівні 100% (95% ДІ 60,4% – 96,6%), специфічність – 68.4% (95% ДІ 51.8%– 88.2%), прогностичність позитивного результату тесту – 100% (95% ДІ 71,3% – 100%), прогностичність негативного результату тесту – 72,7% (95% ДІ 39.0% – 94%).

Обговорення. У пацієнтів із ХП, що страждають на когнітивні порушення не виявлено відмінностей в ураженні рухових функцій та немоторних проявів в повсякденному житті. Проте моторні розлади в повсякденному житті більш виражені при наявності когнітивного зниження. Це може бути пов'язано з щоденною активністю, яка забезпечується когнітивними функціями.

При наявності когнітивного зниження у пацієнтів із ХП відмічаються більш виражені моторні розлади та загальні порушення сну, що, в свою чергу, можуть обумовлювати вищі бали оцінки порушень моторних функцій у повсякденному житті. Клінічно значимі розлади сну у пацієнтів із когнітивним зниженням можуть бути обумовлені поширеними морфологічними змінами, що охоплюють відповідні структури мозку. Загалом відомо, що пацієнти з когнітивними порушеннями частіше страждають на розлади сну. Встановлено, що краще когнітивне функціонування прогнозує кращу якість сну (Zhu J. та ін., 2020). Однак, нами виявлено і зворотній зв'язок між даними немоторними розладами. Це може бути обумовлено зменшенням тривалості по-

вільного сну, який забезпечує консолідацію епізодичної пам'яті. В основі порушень сну та циркадіанних ритмів при ХП виділяють порушення секреції мелатоніну. Відомо, що у хворих на ХП відмічається сплюснення кривої його добової секреції і зміщення піку виділення на більш ранній час, що посилюється з перебігом захворювання (Яковлева О.В. та ін., 2018).

Отримані результати підтверджують гіпотезу про те, що клінічно значимі порушення сну за загальним балом PDSS-2 можуть бути використані в якості прогностичного фактору розвитку когнітивних порушень у пацієнтів із ХП.

Когнітивне зниження може прогресувати у деменцію, що призводить до значного погіршення якості життя (Aarslang D. та ін., 2017). Оскільки розлади сну розвиваються на ранніх стадіях захворювання, отримані результати можуть бути використані для удосконалення існуючих методів прогнозування ХП та її тяжкості.

Перспективним питанням залишається вивчення безпосередньо впливу різновидів порушення сну та його якості на розвиток когнітивного зниження при хворобі Паркінсона. Особливий інтерес становлять ці закономірності при різних фенотипах захворювання, які відрізняються, в першу чергу, моторними проявами, що можуть обумовлювати різний ступінь розладів сну.

У цьому дослідженні звертається увага на можливість прогнозування перебігу та розвитку нейропсихіатричних симптомів шляхом оцінки розладів сну, що може дозволити скоригувати їх появу через вплив на процес сну. Серед недоліків слід відмітити невелику вибірку досліджуваних пацієнтів, що може обумовлювати недостатню потужність та відмінності в результатах при подальших

дослідженнях. До того ж, нами не вивчалися показники полісомнографічного обстеження, що дозволили б об'єктивно оцінити вид та ступінь розладів сну. Ступінь морфологічних змін структур головного мозку також не піддавали вивченню. Зазначені дані можуть слугувати матеріалом для подальшого більш глибокого вивчення взаємозв'язків між нейропсихіатричними симптомами та розладами сну у пацієнтів з ХП.

Висновки. Нами описано відмінності розладів сну при наявності когнітивних функцій у пацієнтів, що страждають на ХП. У них виявлено переважання моторних розладів, порушення сну та загального балу за шкалою PDSS-2. При наявності когнітивного зниження більш виражені порушення моторних функцій у повсякденному житті, що можуть обумовлювати порушення сну та його якості. В свою чергу, оцінка розладів сну за шкалою PDSS-2 може бути використана для прогнозування ризику розвитку когнітивного зниження. Таким чином, можливим є удосконалення ранньої діагностики та превенції розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ХП, що, в свою чергу, обумовлює покращення якості лікування даних пацієнтів. Такі зміни можуть безпосередньо вплинути на вибір терапевтичної тактики та покращити якість життя пацієнтів із ХП. Відкритим залишається питання особливостей різних розладів сну та їх прогностична цінність відносно когнітивного зниження у пацієнтів з різними формами ХП.

Фінансування. Дане дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії «Клінічні, молекулярно-генетичні та нейрофізіологічні особливості перебігу різних форм хвороби Паркінсона» (номер державної реєстрації 0119U102848).

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова, Н. А., Смоленцева, И. Г., Гусейнова, П. М., Маслюк, О. А., & Гаврилов, Э. Л. (2016). Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски, 116(6), 77-81.
- Богданов, Р. Р., Борисова, С. Ю., & Котов, С. В. (2015). Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона. Альманах клинической медицины, (39).
- Глушко, А. В., Таряник, К. А., & Литвиненко, Н. В. (2013). Вплив леводопатерапії на динаміку рухових та когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Паркінсона. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії, 13 (2 (42)), 82-84.
- Демченко, А. В., Бірюк, В. В., Демченко, А. В., & Бірюк, В. В. (2020). Особливості психоемоційного стану та когнітивних функцій у пацієнтів із ранніми стадіями хвороби Паркінсона.
- Дронська, Х. А., Явдик, Х. М., Стасик, О. Г., & Матійців, Н. П. (2018). Моделирование хвороби Паркінсона на *D. melanogaster*: оксидативний стрес та роль ізогенізації трансгенних ліній. Фактори експериментальної еволюції організмів, (22), 46-50.
- Кайдашев І.П. (2020). Роль молекулярних часів циркадианних ритмів в патогенезі метаболічного синдрому. Ендокринологія, 25(2), 158-170.
- Крижановский, С. А., Шаленко, О. В., Карасевич, Н. В., & Карабань, И. Н. (2017). Применение ингибиторов холинэстеразы у пациентов с болезнью Паркинсона с когнитивными нарушениями (клинико-нейрофизиологическое исследование). Український неврологічний журнал, (4), 19-24.
- Нодель М.Р., & Ковров Г.В. (2017). Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 9 (4), 88-94.
- Нодель, М. Р. (2011). Нарушения сна при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, (1), 51-56.
- Пашковський, В. М., Яремчук, О. Б., Кричун, І. І., Васильєва, Н. В., & Білоус, І. І. (2017). Корекція когнітивних порушень у хворих на хворобу Паркінсона. Клінічна та експериментальна патологія, (16, № 3), 31-35.
- Полуэктов, М. Г. (2018). Сон и когнитивные функции. Эффективная фармакотерапия, (20), 20-27.
- Яковлева, О. В., Полуэктов, М. Г., Ляшенко, Е. А., & Левин, О. С. (2019). Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски, 119(4), 89-98.
- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 13(4), 217-231. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.27>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184.
- Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone marrow transplantation*, 48(3), 452-458. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.244>
- Karaban, I. N., Shalenko, O. V., & Kryzhanovskiy, S. A. (2017). Non-motor symptoms in clinical picture of the Parkinson's disease. *International Neurological Journal*, (1.87), 58-63.
- Keir, L., & Breen, D. P. (2020). New awakenings: current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 267(1), 288-294. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09651-z>
- Kotvitska, A. A., & Prokopenko, O. S. (2017). The study of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in different world regions. *Social Pharmacy in Health Care*, 3(4), 76-82.
- Martinez-Martin, P., Skorvanek, M., Rojo-Abuin, J. M., Gregova, Z., Stebbins, G. T., Goetz, C. G., & QUALPD Study Group. (2018). Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. *Movement Disorders*, 33(4), 651-652.
- Muntean, M. L., Benes, H., Sixel-Döring, F., Chaudhuri, K. R., Suzuki, K., Hirata, K., Zimmermann, J., & Trenkwalder, C. (2016). Clinically relevant cut-off values for the Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2): a validation study. *Sleep medicine*, 24, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.026>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Simon-Gozalbo, A., Rodriguez-Blazquez, C., Forjaz, M. J., & Martinez-Martin, P. (2020). Clinical Characterization of Parkinson's Disease Patients With Cognitive Impairment. *Frontiers in neurology*, 11, 731. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00731>
- Tappakhov, A. A., Popova, T. E., Nikolaeva, T. Y., Schnaider, N. A., Petrova, M. M., & Saponova, M. R. (2017). Neuropsychological pattern of Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 9(4), 82-87.
- Titova, N., & Chaudhuri, K. R. (2017). Personalized medicine in Parkinson's disease: time to be precise. *Movement Disorders*, 32(8), 1147.
- Zafar S, Yaddanapudi SS. Parkinson Disease. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470193/>
- Zhu, J., Zhong, M., Yan, J., Jiang, X., Wu, Z., Pan, Y., Shen, B., Zhang, L., Dong, J., & Zhang, L. (2020). Nonmotor Symptoms Affect Sleep Quality in Early-Stage Parkinson's Disease Patients With or Without Cognitive Dysfunction. *Frontiers in neurology*, 11, 292. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00292>

UDC 616.858:612.821.7

Anastasiia Shkodina

Student, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine

Kateryna Tarianyk

PhD, Associate of Professor, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine

Dmytro Boiko

PhD, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine

INFLUENCE OF SLEEP DISTURBANCES ON COGNITIVE DECLINE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Abstract. The article summarizes the arguments and counter-arguments within the scientific discussion on the impact of sleep disorders on the development of cognitive decline in patients with Parkinson's disease. The main purpose of the study is to study the possibility of predicting the development of cognitive decline by assessing the severity of sleep disorders and their differences in the presence of cognitive impairment. Systematization of literature sources and approaches to solving the problem showed that sleep disorders develop in the early stages of Parkinson's disease and are often accompanied by cognitive impairment. Cognitive decline is manifested throughout Parkinson's disease and ranges from moderate in the early stages to dementia in the late stages. The relevance of the study of the relationship between sleep disorders and cognitive functions lies in the possibility of further improving the prediction of the development of cognitive decline in order to effectively correct it. Treatment of sleep disorders can be accompanied by improved memory and even morphological changes in the brain. Therefore, the question arises about the possibility of correcting cognitive decline by influencing sleep disorders. The methodology of the study included assessment of the overall status of patients on a unified scale of Parkinson's disease, Montreal cognitive rating scale and sleep scale in Parkinson's disease. The duration of the study was 8 months. Patients with Parkinson's disease were selected as the study. The article presents the results of a survey of patients who show that patients with Parkinson's disease and cognitive decline showed a predominance of motor disorders, sleep disorders and the overall score on the sleep scale in Parkinson's disease. In the presence of cognitive decline more pronounced disorders of motor functions in everyday life, which can lead to sleep disorders and its quality. The study empirically confirms and theoretically proves that the assessment of sleep disorders can be used to predict the risk of developing cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. The results of this study may be useful for improving the early diagnosis and prevention of cognitive impairment in patients with Parkinson's disease, which, in turn, leads to improved quality of treatment of these patients. Such changes can directly affect the choice of therapeutic tactics and improve the quality of life of patients with Parkinson's disease. The question of the features of various sleep disorders and their prognostic value in relation to cognitive decline in patients with various forms of Parkinson's disease remains open.

Keywords: Insomnia, cognitive decline, non-motor symptoms, sleep disturbances, Parkinson's disease, circadian rhythms.

УДК 616.858:612.821.7

Шкодина Анастасия Дмитриевна

Студентка, Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина

Таряник Екатерина Анатольевна

Кандидат медицинских наук, доцент, Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина

Бойко Дмитрий Иванович

Кандидат медицинских наук, Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина

ВЛИЯНИЕ РАССТРОЙСТВ СНА НА КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Аннотация. Статья обобщает аргументы и контраргументы в рамках научной дискуссии по вопросу влияния расстройств сна на развитие когнитивного снижения у пациентов с болезнью Паркинсона. Основной целью проведенного исследования является изучение возможности прогнозирования развития когнитивного снижения путем оценки выраженности расстройств сна и их отличий при наличии нарушения когнитивных функций. Систематизация литературных источников и подходов к решению проблемы определяет, что расстройства сна развиваются на ранних этапах болезни Паркинсона и часто сопровождают когнитивные нарушения. Когнитивное снижение проявляется в течение всего периода болезни Паркинсона и варьирует от умеренных на ранних стадиях, до деменции – на поздних. Актуальность исследования взаимосвязи расстройств сна и когнитивных функций заключается в возможности дальнейшего совершенствования прогнозирования развития когнитивного снижения с целью его эффективной коррекции. Лечение нарушений сна может сопровождаться улучшением памяти и даже морфологическими изменениями головного мозга. Поэтому возникает вопрос о возможности коррекции когнитивного снижения путем воздействия на расстройства сна. Методика исследования включала оценку общего статуса пациентов по унифицированной шкале болезни Паркинсона, Монреальской когнитивной оценочной шкале и шкале сна при болезни Паркинсона. Продолжительность исследования составила 8 месяцев. Объектом исследования избраны пациенты с болезнью Паркинсона. В статье представлены результаты обследования больных, которые свидетельствуют, что у пациентов с болезнью Паркинсона и когнитивным снижением выявлено преобладание моторных расстройств, нарушений сна и общего балла по шкале сна при болезни Паркинсона. При наличии когнитивного снижения более выражены нарушения моторных функций в повседневной жизни, которые могут обуславливать нарушения сна и его качества. Исследование эмпирически подтверждает и теоретически доказывает, что оценка расстройств сна может использоваться для прогнозирования риска развития когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона. Результаты проведенного исследования могут быть полезными для совершенствования ранней диагностики и превенции развития когнитивных нарушений у людей с болезнью Паркинсона, что, в свою очередь, обуславливает улучшение качества лечения данных пациентов. Такие изменения могут непосредственно повлиять на выбор терапевтической тактики и улучшить качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. Открытым остается вопрос особенностей различных расстройств сна и их прогностическая ценность относительно когнитивного снижения у пациентов с различными формами болезни Паркинсона.

Ключевые слова: Инсомния, когнитивное снижение, немоторные симптомы, расстройства сна, болезнь Паркинсона, циркадные ритмы.

Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ, бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Видавничий дім «АДЕФ-Україна»

01030, Київ, вул. Б. Хмельницького, 32, оф. 40а

тел.: +380442840860, факс: +380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 4605 від 28.08.2013 р.

Підписано до друку 02.07.2020 р.

Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний

Тираж 50, Зам. № Ж-2020/07.07.



Адрес для корреспонденции:

Редакция Украинского научно-медицинского
молодежного журнала,
научный отдел НМУ,
бул. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Национальный медицинский университет
имени Богомольца

www.nmuofficial.com

Издательский дом «АДЕФ-Украина»

01030, Киев, ул. Б. Хмельницкого, 32, оф. 40

тел.: + 380442840860, факс: +380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Свидетельство субъекта издательского дела
ДК № 4605 от 28.08.2013 г.

Подписано в печать 02.10.2020 г.

Формат 60×84/8, печать офсетная, бумага офсетная.

Тираж 50, Зак. № Ж-2020/07.07.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific
Medical Youth Journal
Research Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

«ADEF-Ukraine» Publishing House

01030, Kyiv, B. Khmel'nitskogo str., 32, of 40a

tel.: +380442840860, fax: +380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Certificate of the subject of publishing
ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 02.07.2020

Format 60×84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order № J-2020/07.07.