



**SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY
DEPARTMENT OF IVANO-FRANKIVSK**

**PRECARPATHIAN BULLETIN
OF THE SHEVCHENKO
SCIENTIFIC SOCIETY**

Pulse

18(66)-2022

Ivano-Frankivsk
2022

**НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ім. ШЕВЧЕНКА
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ОСЕРЕДОК**

**ПРИКАРПАТСЬКИЙ ВІСНИК
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА
ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА**

Пульс

18(66)-2022

Івано-Франківськ
2022

**ПРИКАРПАТСЬКИЙ ВІСНИК
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ІМ. ШЕВЧЕНКА**

Пульс

У випусках серії Пульс публікуються наукові матеріали за напрямками:
222 – Медичні науки

Головний редактор – д.м.н. **І. П. Вакалюк**

Відповідальний секретар – д.і.н. **І. Д. Любчик**

Редакційна колегія:

д.м.н. Н.Г.Вірстюк, д.м.н. О.І. Волошин (Чернівці), д.м.н. С.Б. Геращенко,
д.м.н. Л.В. Глушко, д.м.н. І.М. Гудз, д.м.н. О.І. Дельцова, д.м.н. Л.Є. Коваль-
чук, д.м.н. І.Г. Купновицька, д.м.н. О.Д. Луцик (Львів), д.м.н. В.Г. Мішук,
д.м.н. М.М. Островський, д.м.н. В.К. Тащук (Чернівці), д.м.н. М.І. Швед
(Тернопіль), д.м.н. Р.І. Яцишин, д.м.н. А.М. Ященко (Львів), К.К. Бальзер
(Дюсельдорф, Німеччина)

ПРИКАРПАТСЬКИЙ
ВІСНИК
НАУКОВОГО
ТОВАРИСТВА
ІМ. ШЕВЧЕНКА
18(66) • 2022

Науковий журнал
Видається у серіях
ПУЛЬС
(по два випуски щороку)
СЛОВО, ЧИСЛО
(по одному випуску
кожної серії щороку)

Заснований у 2008 р.
Реєстраційне свідоцтво
КВ№24607-14547 Р
Від 26 листопада 2020 р.
видане Міністерством
юстиції України

Журнал внесено до
переліку наукових фа-
хових видань України
категорія «Б»,
(наказ МОН України,
№1017 від 27.09.2021 р.,
науки медичні).

ЗАСНОВНИКИ:

Івано-Франківський
Осередок Наукового
товариства ім. Шевченка

Івано-Франківський
Національний медичний
Університет

ЗМІСТ

МЕДИЧНІ НАУКИ

О. Ю. Атаманюк

«Tips and tricks» тумесцентної анестезії в
амбулаторній флебологічній практиці 7

Д. А. Волинський, І. П. Вакалюк

Зв'язок між змінами концентрації мало-
нового діальдегіду та показниками
ліпідного спектру крові у пацієнтів з
стабільною ішемічною хворобою серця
та супутньою артеріальною гіпертензією
..... 17

Н. М. Кулаєць

Особливості ремоделювання
міокарда, вегетативної регуляції та
психосоматичний статус у хворих
із різними фенотипами серцевої
недостатності та фібриляцією
передсердь 26

**С. В. Федоров, І. В. Козлова,
І. В. Мартинів, О. С. Вербовська,
О. Ф. Совтус**

Тромбоз стенту в гострому періоді
інфаркту міокарда: клінічний випадок 36

І. В. Кошель, Я. Р. Максименко

Оцінка впливу передопераційного
призначення амінокапронової кислоти
на перебіг післяопераційного періоду у
пацієнтів із назальним поліпозом 43

Н.М. Середюк, О.З. Скакун

Особливості перебігу пневмонії,
асоційованої з коронавірусною
хворобою COVID-19, у пацієнтів, які
отримували статинотерапію 53

Івано-Франківський
національний технічний
університет нафти і газу

Прикарпатський
національний університет
імені Василя Стефаника

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

76025
м. Івано-Франківськ,
вул. Шевченка, 79
Івано-Франківський
осередок Наукового
товариства ім. Шевченка

Відповідальність за
достовірність наведених
у статтях даних несуть
автори публікацій
Передрук – тільки
з дозволу редакції

Прийнято наступну
нумерацію випусків
журналу: перше число –
номер випуску серії,
друге (в дужках) число –
загальний номер
випуску журналу,
починаючи з 2008 року

Затверджено до
друку Вченою радою
Івано-Франківського
національного медичного
університету від
27.12.2022 р. (протокол №16)

© Івано-Франківський
осередок НТШ, 2022

© Видавництво Івано-
Франківського націо-
нального медичного
університету, 2022

Х. В. Левандовська

Поліпшення використання
міокардіальних цитопротекторів в якості
метаболічної терапії пацієнтів
з декомпенсованою серцевою
недостатністю в ранньому та пізньому
постінфарктному періоді 69

М. В. Бєлінський, Н. М. Середюк

Вплив кардіопротективної терапії у
пацієнтів з гострим інфарктом міокарда
та цукровим діабетом 2 типу на
динаміку ехокардіографічних
показників 84

V. M. Fedorak, O. R. Ivantsiv,

I. I. Bilinskyi, V. V. Fedorak

Determination of the psycho-emotional
state of students of 2-nd year students of
ivano-frankivsk national medical university
during distance learning based on a
questionnaire 99

О. О. Бугерчук, М. М. Рожко,

Т. І. Матвійків, О. В. Бугерчук

Патофізіологічний зв'язок розвитку
коронавірусної хвороби захворювань
тканин пародонту та цукрового діабету
на основі аналізу даних сучасної
літератури 112

Ю. В. Боцюрко

Сучасна гіполіпемічна терапія
(Огляд літератури) 120

І. Д. Любчик

Життєві драми повстанського хірурга
«Пастера» (за матеріалами судової
справи галузевого архіву СБУ):
до 80-річчя створення УПА 126

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК [371.121:57.089.26](616.14-089:616-08-039.57)
DOI: 10.21802/2304-7437-2022-18 (66)-7-16

«TIPS AND TRICS» ТУМЕСЦЕНТНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В АМБУЛАТОРНІЙ ФЛЕБОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

О. Ю. Агаманюк

*Івано-Франківський національний медичний університет,
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2
тел: 0979765113, e-mail: atamanjuk.oleg5@gmail.com*

До відкритого, проспективного дослідження включено 236 послідовних пацієнтів з варикозною хворобою нижніх кінцівок. 124 хворим проведена ендовенозна лазерна коагуляція варикозно змінених магістральних вен, а 112 – радіочастотна абляція. Тумесцентну анестезію проводили модифікованим розчином Klein, для введення якого використовувався диспенсер NOUVAG DP30, та голку Sterican 21 G. Іфільтрацію проводили під прямою ультразвуковою візуалізацією зі швидкістю потоку на рівні 60–70 %. За результатами дослідження встановлено, що ефективність проведеної тумесцентної анестезії залежить від низки чинників: довжини зони абляції та середнього діаметру великої підшкірної вени і обсягу мініфлебектомії. Об'єм модифікованого розчину Klein який використовувався для проведення тумесцентної анестезії склав від 390 мл до 686 мл. Пацієнти у яких лікування ВХНК проводили методом ЕВЛК середній показник VAS склав 2,3 (sd 1,9), для РЧА показник VAS статистично не відрізнявся та складав 2,7 (sd 2,2), що очевидно є свідченням адекватності проведеної тумесценції і відсутністю негативного впливу термічної енергії на оточуючі тканини. Ускладнення тумесцентної анестезії у вигляді ехімозів спостерігались як у 24 (19,4 %) хворих лікування ВХНК яким проведено методом ЕВЛК так і у 16 (14,3 %) пацієнтів- РЧА. Врахування запропонованих особливостей проведення тумесцентної анестезії у амбулаторній флебологічній практиці забезпечує достатній рівень анальгезуючого ефекту під час проведення термічної абляції великої підшкірної вени з об'ємом використаного анестетика для ендовенозної лазерної коагуляції 11,82 (sd 2,84) мл/см, і 12,43 (sd 2,1) мл/см опрацьованої вени для радіочастотної абляції та мінімізує ризику інтра і післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: *тумесцентна анестезія, варикозна хвороба, термічні методи лікування.*

Постановка проблеми

Протягом понад століття стандартним методом лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК) була відкрита хірургія, яка передбачала лігування і видалення великої та/або малої підшкірних вен, у поєднанні з перев'язкою некомпетентних перфорантних вен [1]. У процесі розвитку медичної науки впроваджено численні технічні адаптації хірургічного лікування ВХНК, однак, справжню революцію у флебології зробило впровадження ендовенозних термічних методів лікування: ендовенозної лазерної коагуляції (ЕВЛК) та радіочастотної абляції (РЧА), які на сьогодні, за даними міжнародних рекомендацій є методами вибору у лікування ВХНК, однак обидві методики передбачають використання тумесцентної анестезії [2].

Тумесцентна анестезія (ТА) – техніка місцевої анестезії, яка полягає у введенні великого об'єму розчину з низькою концентрацією місцевого анестетика і адреналіну [3]. Первинно розроблена для ліпосації, ТА знайшла важливу роль у проведенні термічних методів лікування ВХНК [4]. Окрім власне місцевоанальгезуючого ефекту ТА забезпечує гідродисекцію та тепловідвід для захисту навколишніх тканин від термічного пошкодження, збільшує контакт між катетером і стінкою вени шляхом механічного зменшення просвіту вени, що сприяє однорідності лікування. Вагомою перевагою ТА є зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати за рахунок вазоконстрикції судин під дією адреналіну [5]. Однак, проведення ТА подовжує час операції і може бути джерелом процедурного дискомфорту пацієнта. Крім того, виконання тумесцентної анестезії під сонографічним керівництвом є найскладнішою частиною кривої навчання [6].

Багато написано про методики термічної абляції з акцентом на типи генераторів енергії та відмінності в аплікаторних катетерах. Однак, тумесцентна анестезія, від правильності виконання якої залежать результат ендовенозних термічних втручань, часто цитується, але рідко надається детальна інформація про техніку ТА з врахування об'ємів та концентрації розчинів [7]. Існує багато протоколів для приготування розчину тумесцентного анестезуючого засобу, однак немає жодних доказів переваги місцевого анестетика, що використовується для ТА, крім відмінності їх токсичності [8]. Хоча, може здатися очевидним, що для правильного проведення ТА необхідна кількість рідини «достатня, щоб стиснути вену та забезпечити адекватну ізоляцію», фактичних даних про практичне виконання тумесцентної анестезії бракує.

Метою дослідження є проаналізувати особливості проведення тумесцентної анестезії, як важливого етапу ендовенозних термічних методів лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок.

Методика проведення дослідження

На клінічній базі кафедри хірургії післядипломної освіти, Івано-Франківського національного медичного університету, з 2018 по 2021 роки, проведено відкрите, проспективне дослідження, до якого включено 236 послідовних пацієнтів з варикозною хворобою нижніх кінцівок. 124 хворим проведена ендовенозна лазерна коагуляція варикозно змінених магістральних вен, а у 112 хворих методом лікування варикозної хвороби обрано радіочастотну абляцію. Обидві методики виконані одним хірургом, використовуючи для знеболення тумесцентну місцеву анестезію. Середній вік пацієнтів склав $50,3 \pm 8,8$ роки, жінок включено до дослідження 156 (66,1 %), чоловіків 80 (33,9 %). Усі пацієнти були проінформовані про деталі дослідження та надали інформовану згоду на участь, окрім того критеріями включення у дослідження були, діагностовані клінічні прояви ВХНК С2-С6 за класифікацією CEAP [9] із ураженням великої підшкірної вени, вік пацієнтів старше 18 років. Критеріями виключення були: наявність в анамнезі тромбозу поверхневих чи глибоких вен, тромбофілія, тяжкі системні захворювання (рак, серцево-судинні захворювання у стадії декомпенсації, важка ниркова, печінкова недостатність, облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок), а також, вагітність та годування груддю.

Процедура тумесцентної анестезії проводилась після попередньої пункції головного стовбура ураженої вени у місці дистального рефлюксу та уведенні ClosureFast катетера або оптичного лазерного волокна, у залежності від обраного методу лікування, до рівня 0,5 см дистальніше від сафено-феморального зчленування. Після чого, пацієнту надавали положення Тренделенбурга з розташуванням ніг на $15\text{--}30^\circ$ вище від головного кінця. Тумесцентну анестезію проводили модифікованим розчином Klein [4]: 1000 мл фізіологічного розчину натрію хлориду 0,9 % (50 мг/1 мл; Юрія-Фарм, Черкаси, Україна); 10 мл лідокаїну 2 % (10 мг/1 мл; Лекхім-Харків, Харків, Україна); 0,66 мг адреналіну (64 мкг/100 мл; Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt A.M., Germany); 10 мл бікарбонату натрію 8,4 % (4 г/100 мл; Інфузія, Вінниця, Україна). Для введення розчину використовувався диспенсер NOUVAG Dispenser DP30 (Goldach, Switzerland), оснащений інфузійним набором у зборі, та голкою Sterican 21 G (B Braun, Melsungen, Germany), зі швидкістю потоку на рівні 60–70 % залежно від відчуттів пацієнта. Інфільтрацію проводили під прямою ультразвуковою візуалізацією, при цьому сонографічний лінійний датчик тримали в момент пункції перпендикулярно до головного стовбура вени та змінювали на повздовжнє розташування у процесі інфільтрації, щоб забезпечити чіткий контроль поширення інфільтруючого розчину за ходом вени. Важлива практична техніка, яка допомагає звести до мінімуму кількість проколів голкою і максимізувати об'єм рідини, яка вводиться через кожен прокол, була досягнута

шляхом створення початкового входу в шкіру та фасцію під кутом 70 градусів. Потім голку частково витягували з фасції, але не виходячи зі шкіри, та розміщували під гострішими кутами до більш проксимальних частин вени, щоб доставити більше рідини ТА до краніальних ділянок вени без додаткових проколів. Особливу увагу потрібно приділити проведенню ТА у зоні сафено-фemorального зчленування. Так, для провення ефективної термооблітерації магістрального стовбура вени та для профілактики розвитку термоіндукованих тромбозів до кінця робочої частини ClosureFast катетера чи оптичного лазерного волокна підводили кінець інфільтраційної голки досягаючи таким чином сонографічного ефекту "поцілунку" наведеного на малюнку 1, після чого інфільтрували зону під головним стовбуром вени з метою досягнення повної компресії дистальної частини вени.

Інтраопераційно фіксували довжину обробленої вени та об'єм тумесцентного розчину використаного на кінцівку. Об'єм ТА на сантиметр обробленої вени та загальний об'єм ТА на кінцівку були розраховані та використані для порівняння для обох термічних методів лікування ВХНК.

Післяопераційне спостереження за пацієнтами проводилося за допомогою клінічного огляду та ультразвукового сканування апаратом Philips Affiniti 70, яке виконувалося упродовж перших 48 годин, через 1 тиждень, 1 та 6 місяців після операції, в подальшому щороку. Фіксували ускладнення ТА. Зокрема біль оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (VAS) від 0 (найменш) до 10 (найбільш) під час операції та впродовж перших 14 днів після лікування. Статистичний аналіз отриманого цифрового матеріалу обробляли у програмному пакеті StatPlus (AnalystSoft, USA, 2021) ліцензія № 2-2405609903.

Ефективність проведеної тумесцентної анестезії залежить від низки чинників, які виділені у процесі нашого дослідження. Довжина зони абляції великої підшкірної вени є важливими фактором, який безпосередньо впливає на об'єм використаного розчину для ТА. Так за результатами нашого дослідження довжина абляції великої підшкірної вени у хворих яким проведена ЕВЛК складала 35,1 см (sd 10,7 см) та 36,9 см (sd 10,4) для РЧА.

Другим важливим чинником який відіграє роль для проведення ТА є діаметр вени. На основі проведеного ультразвукового остеження венозної системи нижніх кінцівок діагностовані наступні результати: середній діаметр великої підшкірної вени виміряний на рівні сафено-фemorального зчленування склав $12,08 \pm 5,07$ мм, на 3 см дистальніше від сафено-фemorального зчленування – $8,82 \pm 4,31$ мм, виміряний на середині стегна – $7,69 \pm 1,62$ мм.

Третій показник який впливає на проведення ТА та об'єм використаного розчину – це обсяг мініфлебектомії. Оскільки обсяг мініфлебектомії може суттєво відрізнятися у пацієнтів, тому при порівнянні обох методик

термічної абляції розраховували виключно об'єм розчину для ТА лише великих підшкірних вен, оброблених без флебектомії.

Об'єм модифікованого розчину Klein, який використовувався для проведення ТА зони абляції патологічно зміненої великої підшкірної вени складав від 390 мл до 686 мл. Для хворих, яким проведена ЕВЛК об'єм анестетика складав 11,82 (sd 2,84) мл/см, а для пацієнтів методом лікування ВХНК у яких обрано РЧА - 12,43 (sd 2,1) мл/см. Статистично значущої відмінності даних показників для обох методик не спостерігалось.

Одним із важливих критеріїв ефективності проведення ТА є інтенсивність больових відчуттів визначених за допомогою VAS, під час проведення тумесцентної анестезії та власне оперативного втручання. Пацієнти у яких лікування ВХНК проводили методом ЕВЛК середній показник VAS склав 2,3 (sd 1,9), для РЧА показник VAS статистично не відрізнявся та складав 2,7 (sd 2,2), що очевидно є свідченням адекватності проведеної тумесценції і відсутністю негативного впливу термічної енергії на оточуючі тканини.

Показники VAS, про які повідомляли пацієнти впродовж перших 14 днів після лікування, продемонстрували різні моделі в досліджуваних групах. Пацієнти, яким виконували ЕВЛК, повідомляли про вищі показники болю, безпосередньо після лікування, ніж у групі РЧА, із середнім значенням 2,2 (sd 1,9), проте, інтенсивність больових відчуттів до 14 доби післяопераційного періоду зменшувалась до 0,2 (sd 0,3). Оцінка болю після процедури РЧА була нижчою із середнім значенням 0,8 (sd 0,9), і з часом зменшилась до 0,4 (sd 0,3). Проте, ця різниця була статистично незначимою. Однак, значно більше пацієнтів, яким проводили ЕВЛК, використовували знеболюючі (82 (66,1 %)), ніж пацієнти, у яких застосовували РЧА (48 (42,9 %)) ($P < 0,001$). Що очевидно пов'язане власне із самою методикою термічного лікування ВХНК, а не з проведеним знеболенням.

Ускладнення ТА у вигляді екхімозів спостерігалось у 24 (19,4 %) хворих лікування ВХНК яким проведено методом ЕВЛК, та у 16 (14,3 %) пацієнтів - РЧА. Масимальна вираженість клінічних проявів припала на 7 день післяопераційного періоду. Однак вони не потребували специфічної терапії та повністю регресували до 30 доби. У жодного пацієнта яким проводили тумесцентну місцеву анестезію не спостерігалось алергічних реакцій та термічних пошкоджень шкіри.

Впровадження ендовенозних термічних методів лікування ВХНК дозволило відмовитись від загального знеболення чи використання спинномозкової анестезії та проводити лікування під місцевим знеболенням. У доступній науковій літературі достатній обсяг інформації про методики термічної абляції з акцентом на типи генераторів енергії та відмінності в аплікаторних катетерах. Однак, тумесцентна місцева анестезія часто цитується, але рідко надається детальна інформація про техніку ТА з врахуван-

ня об'ємів та концентрації розчинів, хоча саме від правильності її виконання залежить успіх термічної абляції [7].

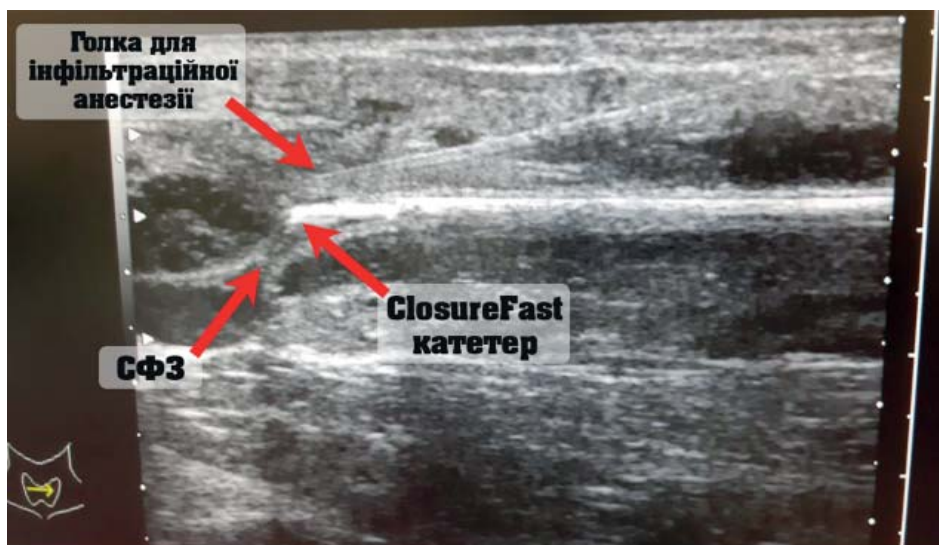
Дана робота зосереджена на детальному описі практичних аспектів та рекомендацій проведення місцевої тумесцентної анестезії у амбулаторній флебологічній практиці. Виокремлено головні чинники, які впливають на проведення ТА та об'єм використаного розчину: довжина зони абляції великої підшкірної вени, діаметр вени виміряний на різних рівнях нижньої кінцівки та обсяг мініфлебектомії. Так, за результатами нашого дослідження, об'єм модифікованого розчину Klein який використовувався у одного пацієнта для проведення ТА коливався у межах від 390 мл до 686 мл та є значно меншим у порівнянні з даними Kendler зі співавторами, які у своєму дослідженні використовували розчин в об'ємі 852 мл/пацієнта (250–1470 мл) [10]. Середній об'єм розчину на сантиметр патологічно зміненої вени який забезпечує адекватну анестезію та компресію вени статистично значуще не відрізнявся при проведенні обох термічних методів лікування та складав 12,43 (sd 2,1) мл/см для хворих яким лікування ВХНК проведено методом РЧА, що узгоджується зі стандартними рекомендаціями щодо проведення даної методики [11]. Знання типового стандартизованого об'єму розчину необхідного для проведення адекватної ТА дозволять раціонально планувати термічні методи лікування ВХНК і можуть бути особливо корисними для клініцистів, які починають практику термічних абляцій.

Ретельне проведення ТА усуває опікові травми, про які в сучасній літературі повідомляється з частотою до 2 % [12] у той же час у нашому дослідженні не спостерігалось термічних травм тканин, що очевидно пов'язане з описаними у роботі особливостями проведення тумесцентної анестезії.

На сьогодні лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок термічними ендовенозними методами, пропонує пацієнтам процедуру, яку можна виконати в амбулаторних умовах і в більшості випадків дає можливість якнайшвидше повернутися до професійної діяльності. Однак, біль під час інфільтрації анестетика є поширеною проблемою і може бути достатньо сильним, щоб пацієнти були незадоволені та відмовилися від подальшої абляції [13]. Аналіз показника больових відчуттів визначених у дослідження одразу після проведення оперативного втручання (тумесцентної анестезії) за допомогою VAS, складала 2,3 (sd 1,9) для хворих у яких лікування проводили методом ЕВЛК та 2,7 (sd 2,2) для - РЧА. Ці дані перекликаються із дослідженням опублікованим Roos зі співавторами, які повідомили про середню оцінку болю 2,0 за шкалою VAS, через один день після РЧА великої підшкірної вени проведеної без флебектомії із застосуванням в середньому 300 мл розчину для тумесцентної анестезії [13]. Добра переносимість пацієнтами тумесцентної анестезії позбавляє необхідності використання спинномозкової анестезії або загального знеболення для проведення ендо-

венонних термічних методів лікування ВХНК.

Ускладнення у вигляді екхімозів спостерігалось у 24 (19,4 %) хворих лікування ВХНК яким проведено методом ЕВЛК та у 16 (14,3 %) пацієнтів - РЧА. Максимальна вираженість клінічних проявів припала на 7 день післяопераційного періоду. Однак, вони не потребували специфічної терапії та самостійно повністю регресували до 30 доби. Результати тотожні з дослідженням Michael Kendler який повідомляє про розвиток екхімозів у 16% хворих [10]. Хоча у дослідженні Nordon зі співавторами частіше повідомляли про екхімотичні синці: у 61,7% хворих яким проведена термічна абляція [12].



Мал. 1 Сонографічний ефект «поцілунку»

Висновки

Враховання запропонованих особливостей проведення тумесцентної анестезії у амбулаторній флебологічній практиці з об'ємом використаного анестетика для ендовеннозної лазерної коагуляції 11,82 (sd 2,84) мл/см, та 12,43 (sd 2,1) мл/см опрацьованої вени для радіочастотної абляції, забезпечує достатній рівень анальгезуючого ефекту під час проведення операції (показник VAS 2,3–2,7) та мінімізує ризики інтра та післяопераційних ускладнень. Для визначення оптимальної процедури тумесцентної анестезії та складу і об'єму розчину необхідні модифікації техніки та проведення рандомізованих клінічних випробувань.

Література

1. Gloviczki P. Handbook of venous and lymphatic disorders. 4th ed. Broken Sound Parkway NW: Taylor & Francis Group; 2017. 815p.

2. Masuda E., Ozsvath K., Vossler J., Wood K., Kistner R., Lurie N. et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020 July;8(4):505-525. DOI: 10.1016/j.jvsv.2020.02.001.
3. Davila P., Garcia-Doval I. Tumescence anesthesia in dermatologic surgery. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(4):285-287.
4. Klein JA. The tumescence technique for lipo-suction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987;4:263-267.
5. Elias S, Raines JK. Mechanochemical tumescenceless endovenous ablation: final results of the initial clinical trial. *Phlebology* 2012; 27(2):67-72.
6. Kormaz K., Yener AU., Gedik HS., Budak AB., Yener O., Genc SB., et al. Tumescenceless endovenous radiofrequency ablation with local hypothermia and compression technique. *CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA*. 2013; 24:313-317. DOI:10.5830/CVJA-2013-053.
7. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98(8):1079-1087.
8. Nyamekye IK. A practical approach to tumescence local anaesthesia in ambulatory endovenous thermal ablation. *Phlebology* 2019;34(4):238-245. DOI: 10.1177/0268355518800191.
9. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL et al. CEAP classification system and reporting standard, revision 2020. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020; DOI:10.1016/j.jvsv.2019.12.075.
10. Kandler M, Simon JC and Wetzig T. Local anesthesia with lidocaine and prilocaine, using the tumescence technique, for the radiofrequency ablation of lower extremity varicose veins. *Int J Dermatol*. 2013;52:739-744.
11. Medtronic Instructions for use: ClosureFAST catheter (commercially available), <http://medtronicendovenous.com/professionals/closurefast-procedure/> (accessed 18 September 2018).
12. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, et al. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg*. 2011;254: 876-881.
13. Roos MT, Borger van der Burg BL, Wever JJ. Pain perception during and after VNUS Closure FAST procedure. *Phlebology*. 2011;26:209-212.

Стаття надійшла до редакційної колегії 10.10.2022 р.

**“TIPS AND TRICKS” OF TUMESCENT ANESTHESIA IN
OUTPATIENT PHLEBOLOGICAL PRACTICE.****Atamaniuk O Yu.***Ivano-Frankivsk National Medical University,**76000, Ivano-Frankivsk, Halytska Str. 2**tel: 0979765113, e-mail: atamanyuk.oleg5@gmail.com*

On the clinical basis of the Department of Postgraduate Education Surgery from 2018 to 2021, an open, prospective study was conducted, which included 236 consecutive patients with varicose veins of the lower extremities. Endovenous laser ablation of varicose veins of the main veins was performed in 124 patients, and radiofrequency ablation was performed in 112 patients. Both techniques have been done by one surgeon using tumescent local anesthesia for pain relief. The criteria for inclusion in the study were diagnosed clinical manifestations of varicose disease of the lower extremities C2-C6 according to the CEAP classification with damage to the great saphenous vein. Tumescent anesthesia was performed with a modified Klein solution: 1000 ml of 0.9% saline (50 mg / 1 ml; Yuriya-Pharm, Cherkasy, Ukraine); 10 ml of 2% lidocaine (10 mg / 1 ml; Lekhim-Kharkiv, Kharkiv, Ukraine); 0.66 mg adrenaline (64 µg / 100 ml; Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt AM, Germany); 10 ml of 8.4% sodium bicarbonate (4 g / 100 ml; Infusion, Vinnytsia, Ukraine). A NOUVAG Dispenser DP30 (Goldach, Switzerland) with a collection infusion set and a 21 G needle Sterican 21 G (B Braun, Melsungen, Germany) with a flow rate of 60–70% depending on the patient's sensations was used to administer the solution. Infiltration was performed using ultrasound imaging. The effectiveness of tumescent anesthesia depends on a number of factors: the length of the ablation zone of the great saphenous vein (35.1 cm (sd 10.7 cm) for patients who underwent endovenous laser ablation and 36.9 cm (sd 10.4) for - radiofrequency ablation); the average diameter of the great saphenous vein (measured at the level of the sapheno-femoral junction is 12.08 ± 5.07 mm, 3 cm distal of the previous zone - was 8.82 ± 4.31 mm, measured in the middle of the thigh 7.69 ± 1.62 mm); miniphlebectomy area. The volume of modified Klein solution used for tumescent anesthesia of the ablation zone of the pathologically altered great saphenous vein ranged from 390 ml to 686 ml. The analysis of the pain index determined by VAS during surgery did not differ statistically in the study groups and was 2.3 (0.8 - 3.7) for endovenous laser ablation and 2.7 (1.4 - 4.4) for radiofrequency ablation, which is evidence of the adequacy of the performed tumescence and the lack of negative effects of thermal energy on the surrounding tissues. Complications of tumescent anesthesia in the form of ecchymoses were observed in 24 (19.4 patients treated with varicose veins by endovenous laser ablation and in 16 (14.3%) patients with radiofrequency ablation. The maximum severity of clini-

cal manifestations occurred on the 7th day of the postoperative period. However, they did not require specific therapy and completely regressed by 30 days. Taking into account the proposed features of local anesthesia in outpatient phlebological practice provides a sufficient level of analgesic effect during thermal ablation of a large subcutaneous vein with the volume of applied anesthetic for endovenous laser coagulation of 11.82 (sd 2.84) ml/cm, and 12.43 (sd 2.1) ml/cm of treated vein for radiofrequency ablation minimizes the risks of intra- and postoperative complications.

Key words: tumescent anesthesia, varicose vein's disease, thermal method's of treatment

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗМІНАМИ КОНЦЕНТРАЦІЇ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Д. А. Волинський¹, І. П. Вакалюк²

¹Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0668254915, e-mail: denys_volynskyi@ukr.net;

²Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0505403435, e-mail: vakaluk@gmail.com

Ішемічна хвороба серця (ІХС) і супутня артеріальна гіпертензія (АГ) – ключові проблеми сучасної кардіології. В основі атерогенезу, який відіграє вирішальну роль в прогресуванні обох патологій, лежить оксидативний стрес і ендотеліальна дисфункція. Лабораторними маркерами для оцінки перебігу вказаних процесів є концентрація загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та малонового діальдегіду (МА). Вивчення взаємозв'язків між змінами рівнів цих показників може стати перспективним напрямком в діагностиці ІХС та АГ і сприятиме покращенню і оптимізації медикаментозного лікування. Метою дослідження є виявити зв'язок між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ у пацієнтів з стабільною ІХС з та без супутньої АГ. У дослідження включено 131 пацієнтів із стабільною ІХС і АГ. Хворі були розділені на 2 групи: 1) 80 хворих із стабільною ІХС та супутньою АГ; 2) 51 хворих із стабільною ІХС без супутньої АГ. В ході дослідження ми оцінювали коливання рівнів МА. Ліпідний спектр крові оцінювався за рівнем в сироватці крові ЗХ, ЛПНГ. Рівень МА у групі пацієнтів із супутньою АГ достовірно вищий. Ми встановили слабкий прямий кореляційний зв'язок між МА і ЗХ, МА і ЛПНГ у групі хворих на ІХС із супутньою АГ. У пацієнтів без патологічних коливань артеріального тиску ми виявили слабкий зворотній кореляційний зв'язок. Нам вдалося встановити зв'язок між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ у пацієнтів з стабільною ІХС з та без супутньої АГ, що підтверджує суттєвий вплив оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які є невід'ємними супутниками АГ, на ліпідний спектр крові.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, оксидативний стрес, малоновий діальдегід, ендотеліальна дисфункція.

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається однією із найактуальніших світових проблем сучасної кардіології через високі показники смертності та інвалідизації пацієнтів. При наявності супутньою артеріальної гіпертензії (АГ) стан хворого суттєво погіршується через потенціювання процесів ішемії в міокарді і зростання ризиків розвитку життєво небезпечних ускладнень з боку органів-мішеней [1].

Окрім оцінки клінічних особливостей перебігу захворювання, важливе місце в комплексному обстеженні пацієнтів займає лабораторна діагностика. Одним з ключових показників, який напряду впливає на прогноз перебігу ІХС та АГ залишається підвищена концентрація загального холестерину (ЗХ) і ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) в плазмі крові [2].

Потужним фактором стимулювання атерогенезу є оксидативний стрес. Він є результатом дисбалансу між прооксидантними та антиоксидантними факторами. Участь оксидативного стресу в атеросклерозі відображається в перекисному окисненні ліпідів (ПОЛ), що ініціюється і підтримується оксидними метаболітами, які генеруються самими атерогенними клітинами. Ключову роль у виникненні та розвитку атеросклерозу відіграє окиснений холестерин ЛПНГ. Активні форми кисню можуть також ушкоджувати ендотелій судин та знижувати секрецію оксиду азоту, що веде до посилення дисфункції ендотелію і проявляється посиленою вазоконстрикцією, гіперкоагуляцією та проліферацією гладких м'язових клітин [3]. Продукти вільнорадикального окиснення додатково запускають апоптоз кардіоміоцитів, чинячи прямий негативний іотропний ефект [4]. Крім того, при взаємодії цих продуктів з ліпідами мембран утворюються ліпідні радикали, пероксиди ліпідів, внаслідок впливу яких зростає проникність мембран кардіоміоцитів, порушення еластичності міокарда та зниження його скорочувальної функції [5].

Незважаючи на розуміння впливу оксидативного стресу на атерогенез та потенційне погіршення перебігу ІХС із АГ, вченими недостатньо уваги приділяється можливості вивчення взаємозв'язку цих двох процесів за допомогою рутинних лабораторних досліджень [5].

Так, активність оксидативного стресу, як одного з ключових факторів погіршення функції ендотелію судин, можна оцінювати за рівнем малонового діальдегіду (МА) в плазмі крові, який є кінцевим продуктом ПОЛ [6]. Оцінка ліпідного спектру крові та атерогенезу здійснюється за допомогою аналізу концентрації загального холестерину і ЛПНГ, зокрема.

Встановлення зв'язку між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ може стати ефективним додатковим методом оцінки стану пацієнтів із ІХС та супутньою АГ [7]. Розуміння закономірностей змін цих показників дозволить покращити медикаментозну терапію та знизити ризики розвитку серйозних ускладнень.

Постановка проблеми

Виявити зв'язок між змінами концентрації малонового діальдегіду та загальним холестеринном і ліпопротеїдами низької густини у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця з та без супутньої артеріальною гіпертензією.

Методика проведення досліджень

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 131 пацієнтів із діагнозами «ІХС: стабільна стенокардія навантаження, II-III функціональний клас (ФК), хронічна серцева недостатність (ХСН) I-IIa, ФК II-III », із супутніми «АГ: II-III стадії, II-III ступенів, ризик 4 (дуже високий), ХСН I-IIa, ФК II-III», Усі вони були обстежені на базі відділу інфаркту міокарда № 2 Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру з 2018 до 2020 року.

Критерії включення: вік 40-75 років; наявність стабільної ІХС, діагноз якої підтверджено згідно Наказу МОЗ України №152 від 02.03.2016 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця», з перенесеним протягом року до включення в дослідження, але не раніше, ніж за шість місяців до його початку, інфарктом міокарда (ІМ), під час лікування якого проводили ревазуляризацію міокарда з використанням перкутанних коронарних втручань – балонної ангіопластики та стентування інфаркт-залежних вінцевих артерій.

Критерії виключення: гемодинамічно значимі порушення ритму і провідності; гострий коронарний синдром в анамнезі раніше, ніж за 6 місяців до початку дослідження; цукровий діабет або порушена толерантність до глюкози; хронічна ниркова, печінкова і дихальна недостатності, онкологічна патологія в анамнезі.

Хворі були розділені на 2 групи:

- 1) 80 хворих із стабільною ІХС та супутньою АГ;
- 2) 51 хворих із стабільною ІХС без супутньої АГ.

В ході дослідження ми оцінювали коливання рівнів МА. Дане лабораторне обстеження виконували з використанням набору готових реагентів Total antioxidant status (TAS) (Randox, Великобританія). В основі цього методу лежать реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів ПОЛ, в результаті яких утворюється речовина з максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Ліпідний спектр крові оцінювався за рівнем в сироватці крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) за

допомогою реактивів фірми «BIO-LACHEMA-TEST» (Чехія) за поданими інструкціями.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-10 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft-Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Отримані в дослідженні кількісні дані ми спочатку перевірили на тип їх розподілу за методом Колмогорова-Смирнова і Лільєфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) та W тестом Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). Оскільки усі вони не відповідали закону нормального розподілу, то для представлення мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me) та міжквартильний інтервал (LQ-UQ). Відповідно, для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test, величини $p < 0,05$ оцінювали вірогідними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона (r_{xy})

Виклад основного матеріалу

У групі пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ рівень МА був достовірно вищим 6,13 мкмоль/л проти 5,39 мкмоль/л серед пацієнтів без супутньої АГ (табл.1). Даний факт підтверджує вищу активність оксидативного стресу у хворих з патологічними коливаннями АГ, які виникають на фоні ендотеліальної дисфункції.

Таблиця 1. Рівень малонового діальдегіду (МА) у пацієнтів із стабільною ІХС з та без супутньої АГ (Me; LQ-UQ)

Показник	Підгрупа	Отримані результати
МА, мкмоль/л	ІХС+АГ	6,13 (5,01-7,39)
	ІХС без АГ	5,39 (4,12-6,58) p=0,002

Примітка.

p - достовірність відмінностей між показниками в двох групах в залежності від наявності супутньої АГ.

Показники ліпідного спектру крові в обох групах пацієнтів суттєво не відрізнялися (табл.2). Рівень ЗХ склав 4,69 ммоль/л серед хворих на ІХС із супутньою АГ проти 4,72 ммоль/л у пацієнтів без патологічних коливань АГ ($p=0,34$). Рівень ЛПНГ становив 1,98 ммоль/л для першої групи пацієнтів та 2,01 ммоль/л для другої ($p=0,69$).

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові у пацієнтів із стабільною ІХС з та без супутньої АГ (Ме; LQ-UQ)

Показник	Підгрупа	Отримані результати
ЗХ, ммоль/л	ІХС+АГ	4,69 (3,90-5,50)
	ІХС без АГ	4,72 (3,67-5,20) p=0,34
ЛПНГ, ммоль/л	ІХС+АГ	1,98 (1,40-2,39)
	ІХС без АГ	2,01 (1,38-2,47) p=0,69

Примітка.

p - достовірність відмінностей між показниками в двох групах в залежності від наявності супутньої АГ.

Ми встановили слабкий прямий кореляційний зв'язок між показником активності оксидативного стресу МА і рівнем ЗХ у пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав $r=0,1587$ ($p=0,15$) (рис. 1).

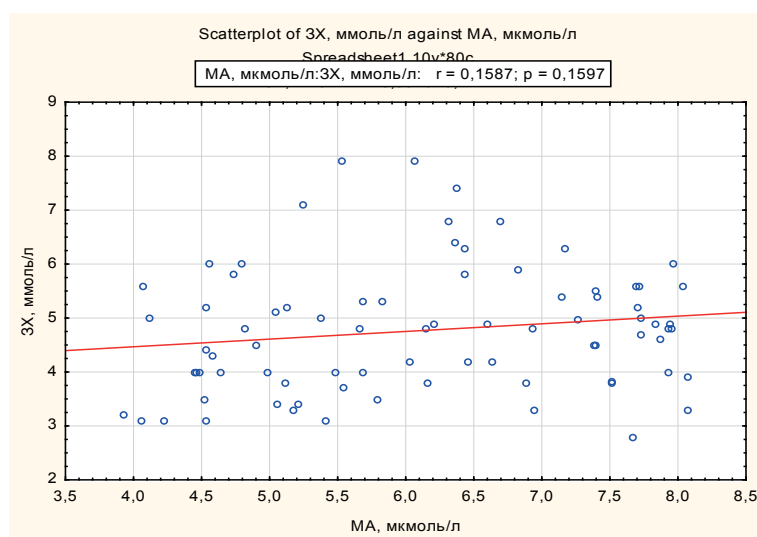


Рис.1. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЗХ у крові пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ.

У групі пацієнтів на ІХС без супутньої АГ ми виявили слабкий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МА і ЗХ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав $r=-0,1119$ ($p=0,43$) (рис. 2).

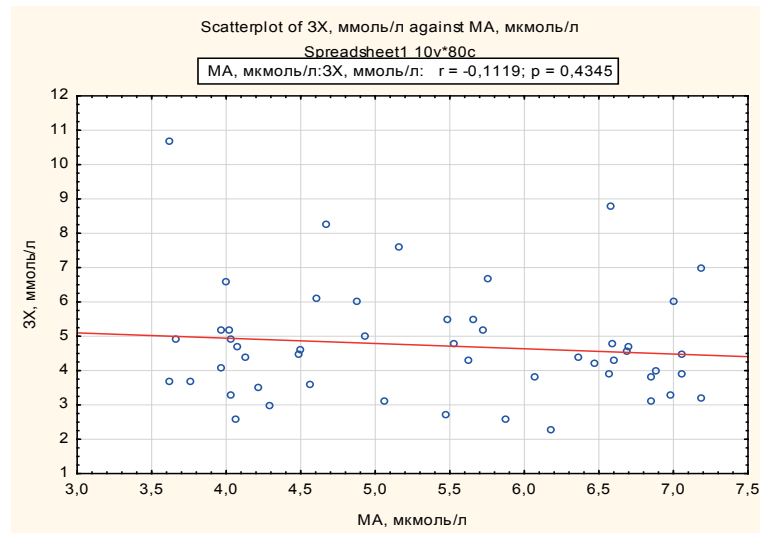


Рис.2. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЗХ у крові пацієнтів із стабільною ІХС без супутньої АГ.

Ми встановили слабкий прямий кореляційний зв'язок між концентрацією МА і рівнем ЛПНГ у плазмі пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав $r=0,2706$ ($p=0,01$) (рис. 3).

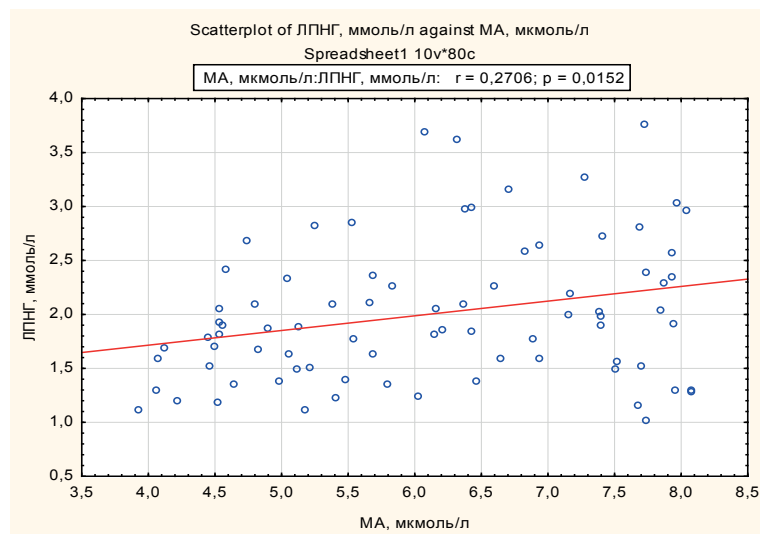


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЛПНГ у крові пацієнтів із стабільною ІХС та супутньою АГ.

У групі пацієнтів на ІХС без супутньої АГ ми виявили слабкий зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МА і ЛПНГ. Коефіцієнт кореляції в даному випадку склав $r= -0,0617$ ($p=0,66$) (рис. 4).

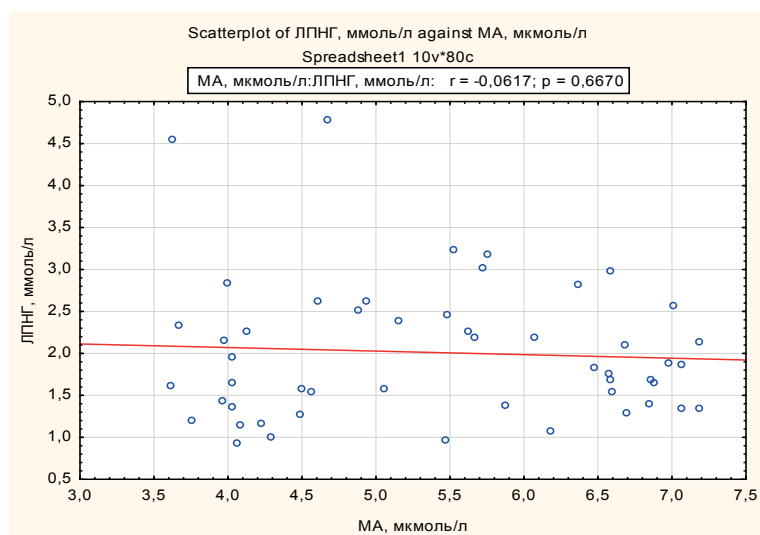


Рис.4. Кореляційний зв'язок між концентрацією МА і ЛПНГ у крові пацієнтів із стабільною ІХС без супутньої АГ.

Висновки

Нам вдалось встановити зв'язок між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ у пацієнтів з стабільною ішемічною хворобою серця з та без супутньої артеріальною гіпертензією.

У хворих із супутньою АГ ми фіксували слабкий прямий кореляційний зв'язок між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ ($r=0,1587$ та $r=0,2706$ відповідно), що підтверджує суттєвий вплив оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції, які є невід'ємними супутниками АГ, на ліпідний спектр крові.

У групі хворих без патологічних коливань тиску ми фіксували слабкий зворотній зв'язок між змінами концентрації МА та ЗХ і ЛПНГ ($r=-0,1119$ та $r=-0,0617$ відповідно). Даний факт потребує подальшого вивчення і проведення додаткових досліджень.

Література

1. Ганзюк В А. Динаміка захворюваності та поширеності хвороб системи кровообігу серед населення України на сучасному етапі: Національний та регіональний аспекти. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2014 60 (2), 74-78. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2014.2.3376>.
2. Catapano, A. Atherogenic lipoproteins as treatment targets. Nat Rev Cardiol 15, 75–76 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.221>.
3. Серік С А, Сердобінська-Канівець Е М, Ченчик Т О. Стан

антиоксидантної системи і рівень малонового діальдегіду у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2016. №1 (53).

4. Khamitova A F, Dozhdev S S, Zagidullin S Z, Ionin V A, Gareeva D F, Zagidullin N S. Serum biomarkers in heart failure and cardiovascular mortality prediction. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2018;24(1):101-107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-1-101-107>

5. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol*. 2020; 36:659–670. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.081.

6. Ghezzi P, Jaquet V, Marcucci F, Schmidt HHHW. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. *Br J Pharmacol*. 2017; 174:1784–1796. doi: 10.1111/bph.13544.

7. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients* 2019, 11, 2090; doi:10.3390/nu11092090.

Стаття надійшла до редакційної колегії 16.10.2022 р.

RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES IN CONCENTRATION OF MALONIC DIALDEHYDE AND BLOOD LIPID SPECTRUM INDICATORS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEAS AND CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

D. A. Volynskiy¹, I. P. Vakaliuk²

*¹Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, Halyska st., 2;
ph. 0668254915, e-mail: denys_volynskiy@ukr.net;*

*²Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, Halyska st., 2;
ph. 0505403435, e-mail: vakaluk@gmail.com*

Coronary heart disease (CHD) and concomitant arterial hypertension (AH) are key issues in modern cardiology. At the base of atherogenesis, which plays a crucial role in the progression of both pathologies, oxidative stress and endothelial dysfunction lies. Laboratory markers for checking the progressio of these processes are the concentration of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) and malonic dialdehyde (MA). Evaluating of the relationship between changes in the levels of these indicators can be a promising direction in the diagnosis of CHD and AH and will help improve and optimize drug treatment. The aim of the study. To identify an association between changes in malonic

dialdehyde concentrations and total cholesterol and low-density lipoproteins in patients with stable coronary heart disease with and without concomitant hypertension. The study included 131 patients with stable CHD and AH. Patients were divided into 2 groups: 1) 80 patients with stable CHD and concomitant AH; 2) 51 patients with stable CHD without concomitant AH. In the study, we evaluated fluctuations in MA levels. The lipid spectrum of the blood was assessed by the level in the serum of total cholesterol, LDL. The level of MA in the group of patients with concomitant hypertension is significantly higher. We found a weak direct correlation between MA and total cholesterol, MA and LDL in the group of patients with coronary heart disease with concomitant hypertension. We found a weak inverse correlation in patients without abnormal blood pressure fluctuations. We were able to establish a relationship between changes in the concentration of MA and total cholesterol and LDL in patients with stable CHD with and without concomitant AH, which confirms the significant effect of oxidative stress and endothelial dysfunction, which are integral companions of hypertension on blood lipid spectrum.

Key words: *coronary heart disease, hypertension, oxidative stress, malonic dialdehyde, endothelial dysfunction*

**ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА,
ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ТА ПСИХОСОМАТИЧНИЙ
СТАТУС У ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМИ ФЕНОТИПАМИ СЕРЦЕВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ ТА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ**

Н.М. Кулаєць

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел.0502383818; e-mail:nadezdakulaec@gmail.com*

З метою обґрунтування особливостей ремоделювання міокарда, проводили вивчення параметрів ехокардіографії серця, стану вегетативної регуляції, психосоматичного статусу у хворих з різними формами фібриляції передсердь. Обстежено 90 хворих у віці 45-65 років. Всі пацієнти відповідно до наявності хронічної серцевої недостатності були розподілені на групи: I група – хворі на серцеву недостатність з фібриляцією передсердь (постійна, або персистуюча форма), (n=50). II група - хворі без серцевої недостатності з фібриляцією передсердь, (n=40). III – контрольна група: 36 практично здорових осіб. Усім хворим проводили електрокардіографію, ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, визначення варіабельності ритму серця, психологічне тестування. Згідно результатів дослідження встановлено, що наявність фібриляції передсердь навіть без вираженої структурної патології серця, ознак серцевої недостатності є фактором, що погіршує часові та спектральні показники варіабельності серцевого ритму: достовірно знижуються показники симпто-парасимпатичної модуляції, парасимпатичної активності. У хворих із хронічною серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь найчастіше спостерігається дилатація лівого передсердя, збільшення кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного розмірів, кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного об'єму, зниження фракції викиду, що свідчить про процеси ремоделювання міокарда. За результатами проведеного психологічного тестування у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю відмічається виражена особистісна і ситуаційна тривожність, підвищений рівень депресії, що є предиктором подальшого прогресування серцевої недостатності.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, варіабельність серцевого ритму, фракція викиду лівого шлуночка.*

Вступ

Смертність від усіх серцево-судинних захворювань в Україні продовжує бути найвищою у Європі як серед усього населення, так і серед працездатного населення. Реалізація політики, спрямованої на зниження смертності населення у працездатному віці, збереже трудовий потенціал, підвищить добробут, знизить видатки на медичну, соціальну допомогу та продовжить тривалість життя. На сучасному етапі наукових досліджень значна увага спрямовується на удосконалення лікування хворих на серцеву недостатність (СН) на тлі фібриляції передсердь (ФП) із метою розробки комплексного та індивідуального підходу до лікування таких хворих.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – глобальна проблема охорони здоров'я. Кількість людей із цим діагнозом у світі перевищує 26 млн, а 23 % випадків захворювання становить ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зб. ФВ ЛШ). Нині виживаність при ХСН зб. ФВ ЛШ поліпшилася завдяки впровадженню захворювання-модифікувальної терапії, але ризик смерті, повторної декомпенсації та госпіталізації в таких пацієнтів залишається суттєвим [1,4].

Збільшення віку пацієнтів супроводжується частою коморбідністю ХСН зб. ФВ ЛШ із ФП. ФП пов'язують із 4-разовим збільшенням ризику ХСН, що розвивається у третини таких пацієнтів. За даними довгострокового реєстру Європейського товариства кардіологів, майже 20 % пацієнтів із ХСН зб. ФВ ЛШ мають ФП. Дисфункція метаболізму кальцію в мітохондріях, спричинена окислювальним стресом – спільний механізм ФП і ХСН. Крім того, ХСН спричиняє розвиток ФП шляхом формування фіброзу серця внаслідок імунозапальних змін («запальних каскадів») [5,6].

Постановка проблеми

Актуальність проблеми ХСН для лікарів багатьох країн залишається на провідних позиціях та обумовлена розповсюдженістю патології та значимими економічними втратами – важкість перебігу захворювання, потреба у госпіталізації та значним рівнем смертності. Мета лікування пацієнта з ХСН – підвищення ефективності лікування, покращення якості та тривалості життя, зниження смертності від ускладнень. Прогноз хворих на ХСН залежить від ряду умов та обставин. Це прихильність до лікування, прийом ліків, які погіршують перебіг ХСН (нестероїдні протизапальні препарати), гострий початок захворювання (гострий коронарний синдром), супутні захворювання (цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень), артеріальна гіпертензія), наявність порушення ритму серця. Ці фактори можуть приводити до погіршення перебігу захворювання, повторних госпіталізацій через декомпенсацію ХСН. [1]

Симптоми та клінічні прояви ХСН на початковому та поступовому

етапі неспецифічні, у деяких хворих на СН під час рутинного обстеження не вдається виявити більш-менш значимих відхилень. Встановлення діагнозу СН у хворих із збереженою фракцією викиду у безсимптомних пацієнтів представляє найбільшу складність, оскільки симптоми неспецифічні і можуть бути викликані декількома альтернативними внесерцевими станами, такими як хронічні захворювання легенів, анемія і хронічні захворювання нирок [2,3].

ФП – найпоширеніший вид стійкої аритмії у клінічній практиці та одна з провідних причин госпіталізацій, що пов'язані з прогресуванням СН, захворюваністю та смертністю. ФП – водночас причина та наслідок ХСН, оскільки складні взаємодії призводять до порушення систолічної та діастолічної функцій, що не притаманні хворим із синусовим ритмом [4,5].

ФП і ХСН часто співіснують, оскільки мають спільні патофізіологічні механізми та фактори ризику. У пацієнтів із ФП ризик виникнення ХСН у 2–5 разів вищий, ніж у хворих без ФП. Гемодинамічні ефекти, як-от збільшення частоти серцевих скорочень при ФП, відсутність скорочення передсердь та одночасне скорочення передсердь і шлуночків, можуть призвести до дисфункції шлуночків, що врешті спричиняє симптоми СН. Втрата систоли передсердь при ФП погіршує наповнення ЛШ і може зменшити серцевий викид до 25%, особливо в пацієнтів із діастолічною дисфункцією. Нерегулярна та швидка шлуночкова провідність при ФП може призвести до дисфункції лівого шлуночка, в окремих пацієнтів – до індукованої тахікардією кардіоміопатії [9,10]. Але недостатньо вивчено вплив ХСН на ремоделювання серця у хворих із ФП [6,7]. Метою роботи є вивчення стану вегетативної регуляції, особливостей ремоделювання міокарда та психоневрологічного статусу у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та різними формами фібриляції передсердь.

Методика проведення дослідження

У дослідження було включено 90 хворих у віці 45-65 років. Серед обстежених було 55 (61,1%) жінок та 35 (38,9%) чоловіків. Критеріями включення в дослідження були пацієнти з клінічно вираженою ХСН I – IIА стадія, за класифікацією М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, II-III функціонального класу (ФК) за NYHA, зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі збер. ФВ ЛШ) (ФВ $\geq 50\%$), із помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН помірно зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ 40–49 %), зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зі зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ $< 40\%$) відповідно, пацієнти із верифікованим діагнозом хронічного коронарного синдрому ФК II-III, фібриляцією передсердь (постійна, або персистуюча форма). Критеріями виключення із дослідження були: хворі з безсимптомною (I ФК) дисфункцією ЛШ, гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, кардіогенним шоком, набряком легень, порушеннями ритму серця високих градацій (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія,

пірует-тахікардія, СВТ-тахікардія), розладами мозкового кровообігу; СН II Б – III ст., за класифікацією М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, ФК IV за NYHA, клапанними, запальними та рестриктивними ураженнями серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, бронхіальною астмою, онкологічними та хронічними інфекційними захворюваннями.

Всі пацієнти відповідно до наявності ХСН були розподілені на групи:

I група – хворі на СН з ФП 22 (постійна, або персистуюча форма) (20 чоловіків і 30 жінок), (n=50).

II група - хворі без СН з ФП (20 чоловіків і 20 жінок), (n=40).

III – контрольна група нараховувала 36 практично здорових осіб (12 чоловіків і 24 жінки віком від 45 до 65 років). До групи контролю включали осіб, що не мали жодних скарг та заперечували наявність в анамнезі будь-яких серцево-судинних захворювань. Групи вірогідно не відрізнялись між собою за віковим та гендерним складом.

Діагностику ФП здійснювали згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із фібриляцією передсердь, затверджено наказом МОЗ України від 03.07.2006 №436.

Діагностику ішемічної хвороби серця (ІХС) проводили згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року і класифікації, стандартів діагностики та лікування серцево-судинних захворювань 2021 р.

Поряд із такими клінічними методами обстеження хворих, як збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, фізикальні дані, проводили наступні дослідження: електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕХОКГ), холтеровське моніторування ЕКГ – з метою аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP) та визначення адекватності регуляторних систем. Запис ЕКГ проводили на електрокардіографі Cardiofax (Electrokardiograph, ECG 8820G, Німеччина) у 12 загальноприйнятих відведеннях із записом не менше 4 серцевих комплексів PQRS, при швидкості руху плівки 50 мм/с. За даними ЕКГ оцінювали наявність відхилення сегменту ST від ізолінії, його величину та форму, полярність і амплітуду зубця T, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, а також наявність порушень ритму та провідності серця.

Функціональний стан внутрішньосерцевої та системної гемодинаміки вивчали методом ехокардіографії на апараті «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія) за допомогою датчика 2,5- МГц. Визначали діаметр аорти (Ao, см), діаметр лівого передсердя (ДЛП, см), кінцевий систолічний розмір (КСР, см), кінцевий діастолічний розмір (КДР, см) лівого шлуночка, кінцевий систолічний (КСО, мл) та кінцевий діастолічний об'єм (КДО, мл), розраховували індексовані на площу поверхню тіла такі показники, як індекс КДО (мл/м²), індекс КСО (мл/м²), індекс об'єму ЛП (мл/м²), індекс маси міокарда ЛШ (індекс ММ ЛШ, г/м²), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП, см) та задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), ударний об'єм (УО, мл),

фракцію викиду ЛШ (ФВ, %), досліджували коефіцієнт потовщення ЗСЛШ та МШП в систолу.

Для часового аналізу ВСР розраховували: SDNN – стандартне відхилення (SD) величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год; SDANN – стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ; iSDNN – індекс – середнє із стандартних відхилень інтервалів N-N за кожні 5 хв; rMSSD – стандартне відхилення різниці послідовних інтервалів N-N; pNN50 – відсоток послідовних інтервалів N-N, різниця між якими перевищує 50 мс. Високі частоти ритмограм ВСР (High Frequency - HF) є маркером активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи; низькі частоти (Low Frequency-LF) відповідно, симпатичного відділу. Співвідношення симпатичних та парасимпатичних впливів на ВСР характеризували відношенням LF/HF.

Спектральний аналіз ВСР проводили на підставі аналізу наступних показників: HF – високочастотний компонент спектра, показник активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи; LF – низькочастотний компонент спектра, що відображає 89 повільні коливання ЧСС, тісно пов'язаний з відповіддю серця на вегетативні впливи; LF/HF – коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу, який відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи; VLF – потужність хвиль дуже низької частоти, відображає активність повільно діючих гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму.

Проводили дослідження психологічного статусу пацієнтів, методом психологічного тестування: визначення рівня ситуаційної та особистісної тривожності за Спілбергером-Ханінім, рівня депресії методикою депресивних станів Зунге [12]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту «Statistica for Windows Release 6.0».

Виклад основного матеріалу

Із метою вивчення систолічної функції лівого шлуночка проводили ЕхоКГ із вимірюванням розмірів та об'ємів лівого шлуночка серця [8,9]. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Розміри і об'єми лівого шлуночка серця в обстежених хворих

Параметри ЕхоКГ	Здорові (n=35)	Хворі на СН і ФП (n=50)	Хворі без СН з ФП (n=40)
КДР, см	4,24±0,14	5,46±0,18*	6,55±0,17*○
КСР, см	2,96±0,08	3,91±0,18*	5,13±0,16*○
КДО, мл	98,45±4,04	140,68±5,07*	223,41±4,93*○
КСО, мл	36,81±1,78	69,26±7,31*	123,73±4,97*○
УО, мл	61,75±1,26	72,31±1,77	101,17±4,35*○
ФВ, %	63,62±2,16	50,93±3,41*	43,98±2,31*○

Примітка: достовірність відмінності від здорових * - $p < 0,05$; достовірність відмінності від хворих на ХСН і ФП ○ - $p < 0,05$

Згідно даних таблиці 1, у хворих із ХСН та ФП спостерігали достовірне збільшення кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного розмірів лівого шлуночка (відповідно $5,46 \pm 0,18$ см ($p < 0,05$) і $3,91 \pm 0,18$ см ($p < 0,05$) у I-й групі та $6,55 \pm 0,17$ см ($p < 0,05$) і $5,13 \pm 0,16$ см ($p < 0,05$) у II-й групі) у порівнянні з аналогічними показниками здорових осіб (відповідно $4,24 \pm 0,14$ см і $2,96 \pm 0,08$ см). Таку ж тенденцію спостерігали і щодо кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів ЛШ (відповідно $140,68 \pm 5,07$ мл ($p < 0,05$) і $69,26 \pm 7,31$ мл ($p < 0,05$) у I-й групі та $223,41 \pm 4,93$ мл ($p < 0,05$) і $123,73 \pm 4,97$ мл ($p < 0,05$) у II-й групі). УО ЛШ у групі хворих на ХСН та ФП становив $72,31 \pm 1,77$ мл, у хворих без ХСН із ФП – $101,17 \pm 4,35$ мл ($p < 0,05$), що значно вище, ніж у здорових. Показники розмірів та об'ємів лівого шлуночка у хворих із ХСН та ФП були достовірно вищими ($p < 0,05$) за аналогічні параметри у хворих без ХСН із ФП. ФВ ЛШ була нижчою у хворих обох груп у порівнянні з контрольною і становила $50,93 \pm 3,41\%$ ($p < 0,05$) у I-й та $43,98 \pm 2,31\%$ ($p < 0,05$) у II-й групі. У хворих на ХСН та ФП нижчою ($p < 0,05$), ніж у хворих без ХСН із ФП.

У групі хворих на ХСН і ФП виявлено достовірне збільшення таких показників, як передньозадній розмір ЛП ($4,5 \pm 1,5$), порівняно із здоровими ($3,7 \pm 1,0$) см ($p < 0,05$), ТЗС ЛШ ($1,58 \pm 1,7$) см, ТМШП ($1,55 \pm 1,3$) см, у здорових дані показники склали відповідно: ТЗС ЛШ ($1,36 \pm 1,0$) см, (ТМШП) ($1,35 \pm 1,1$) см. У групі хворих на ХСН і ФП показник передньозаднього розміру ЛП був збільшений у 2,5 рази, порівняно із даним показником у групі хворих без ХСН ($p < 0,05$). ІММ ЛШ виявився збільшений у 1,5 рази, у групі хворих із ХСН та ФП, порівняно із цим показником у групі хворих без ХСН із ФП $p < 0,05$. У групі хворих із ХСН та ФП відношення ММ ЛШ/КДО ЛШ склало ($1,95 \pm 1,5$) см, що достовірно відрізнялося від аналогічного показника у групі пацієнтів без ХСН із ФП ($0,78 \pm 1,2$) см, $p < 0,05$.

Аналізуючи спектральні показники ритмограм у групі хворих із ХСН і ФП відмічено вірогідне підвищення потужностей у діапазонах низьких частот (LF) порівняно із здоровими 1896 ± 68 мс² проти 1375 ± 110 мс² $p < 0,05$. Аналогічна направленість цього показника відмічена і у пацієнтів без ХСН із ФП 1710 ± 96 мс² проти 1375 ± 110 мс² у здорових, $p < 0,05$. Також встановлена вірогідна відмінність високочастотного показника (HF) у хворих із ХСН та здорових, а саме: у пацієнтів I групи – 420 ± 43 мс² порівняно із здоровими – 945 ± 56 мс² ($p < 0,05$) та у пацієнтів II групи – 580 ± 32 мс² порівняно із здоровими – 855 ± 52 мс² ($p < 0,05$). Крім того, у групі хворих із ХСН та ФП спостерігали вірогідне підвищення потужностей у діапазонах низьких частот порівняно із пацієнтами без ХСН із ФП (1896 ± 68 мс² проти 1710 ± 96 мс² $p < 0,05$), та вірогідне зниження потужностей у діапазонах високих частот 630 ± 43 мс² проти $786,5 \pm 45$ мс² ($p < 0,05$). Потужність спектра в діапазоні дуже низьких частот VLF у двох групах

хворих був достовірно нижчим, ніж даний показник у здорових (845 ± 21 мс² проти 1023 ± 26 мс² $p < 0,05$). Спектр даного показника VLF достовірно не відрізнявся у двох групах хворих ($p > 0,05$). Аналізуючи співвідношення показників симпатичної і парасимпатичної складових ВРС за даними LF/HF відмітили достовірне підвищення симпатичного навантаження на міокард у всіх групах хворих порівняно із здоровими ($4,8 \pm 0,5$ мс², проти $2,3 \pm 0,2$ мс², $p < 0,05$).

Показники, що відображають вплив парасимпатичної нервової системи на серцевий ритм (RMSSD, pNN50, HF), достовірно не відрізнялись у двох групах хворих із ХСН та у здорових ($p > 0,05$). Пацієнти із ХСН та ФП мали достовірне зниження часових показників ритмограм (SDNN $110,7 \pm 22$ мс², SDANN $92,4 \pm 18$ мс², SDNNi $45,6 \pm 13$ мс², pNN50% $10,6 \pm 11$ мс²) порівняно із даними показниками у здорових (SDNN $290,5 \pm 38$ мс², SDANN $320,6 \pm 12$ мс², SDNNi $98,6 \pm 17$ мс², pNN50% $38,9 \pm 16$ мс²) ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники психологічного тестування встановили, що рівень особистісної тривожності у хворих з ХСН та ФП становив $79,5 \pm 0,28$ балів у порівнянні з показником у здорових ($48,3 \pm 0,06$ балів, $p < 0,05$.) У пацієнтів без ХСН із ФП рівень особистісної тривожності був дещо нижчим ніж у групі хворих із ХСН і ФП ($p < 0,05$) та відрізнявся від аналогічного показника у здорових осіб ($76,4 \pm 0,22$ проти $48,3 \pm 0,06$ балів, $p < 0,05$).

Встановлено, що рівень ситуаційної тривожності у хворих без ХСН із ФП становив $58,6 \pm 1,12$ балів і відрізнявся від такого показника у здорових $42,3 \pm 1,16$ балів, $p < 0,05$. У хворих із ХСН та ФП рівень ситуаційної тривожності був вищим ($65,9 \pm 1,13$ балів), порівняно із здоровими ($45,2 \pm 1,10$ балів), $p < 0,05$. Аналізуючи показник ситуаційної тривожності відмітили, що даний показник у хворих I групи не відрізнявся від такого показника у пацієнтів II групи ($p > 0,05$), але вірогідно відрізнявся від аналогічного показника у здорових $p < 0,05$. Отже, рівень ситуаційної та особистісної тривожності у хворих на ХСН був у 2,0 рази вищий у порівнянні із здоровими.

Рівень депресії у хворих з ХСН та ФП становив $60,19 \pm 0,84$ бали, в той час як у здорових він складав $39,2 \pm 0,58$ балів, $p < 0,05$. У пацієнтів без ХСН із ФП показник рівня депресії був дещо нижчим ($53,37 \pm 0,65$ бали), порівняно із групою хворих із ХСН та ФП, $p < 0,05$.

Висновки

На основі дослідження добових (часових і спектральних) параметрів варіабельності серцевого ритму у хворих із хронічною серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь встановлена діагностична та прогностична значущість оцінки стану вегетативної регуляції серцевого ритму для подальшого підбору антиаритмічної терапії.

Наявність фібриляції передсердь навіть без вираженої структурної

патології серця, ознак серцевої недостатності є фактором, що погіршує часові та спектральні показники варіабельності серцевого ритму: достовірно знижуються показники симпато-парасимпатичної модуляції, парасимпатичної активності.

У хворих із хронічною серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь найчастіше спостерігаються дилатація лівого передсердя, збільшення кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного розмірів, кінцевого діастолічного та кінцевого систолічного об'ємів лівого шлуночка, ударного об'єму, зниження фракції викиду, що свідчить про процеси ремоделювання міокарда.

У групі хворих на хронічну серцеву недостатність із фібриляцією передсердь показник індексу маси міокарда лівого шлуночка виявився збільшений у 1,5 рази, порівняно із цим показником у групі хворих без хронічної серцевої недостатності із фібриляцією передсердь. Відношення маси міокарда лівого шлуночка/до кінцевого діастолічного об'єму лівого шлуночка, було підвищене і достовірно відрізнялося від аналогічного показника у групі хворих без хронічної серцевої недостатності із фібриляцією передсердь.

У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю спостерігається виразна особистісна і ситуаційна тривожність, підвищений рівень депресії, що є предиктором подальшого прогресування серцевої недостатності.

Література

1. Evaluation of right ventricle systolic and diastolic function in patients with paroxysmal atrial fibrillation / B. Cuglan et al. *Sanamed*. 2020. Vol. 15. Issue 2. P. 131-137.
2. Kotecha D., Piccini J. P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*. 2015. Vol. 36. Issue 46. P. 3250-3257.
3. Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications / N. Taniguchi et al. *Circulation Journal*. 2020. Vol. 84. Issue 8. P. 1212-1217.
4. Sartipy U., Dahlström U., Fu M., Lund L. H. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5. Issue 8. P. 565-574.
5. Bavishi A., Patel R. B. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart Failure Clinics*. 2020. Vol. 16. Issue 4. P. 441-456.
6. Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. S. Ahn et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 4. P. 292-298.
7. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure / N. C. Denham et al. *Frontiers in Physiology*. 2018. Vol. 9. P. 1380.

8. Atrial Fibrillation and Heart Failure in Women / N. Madan et al. Heart Failure Clinics. 2019. Vol. 15. Issue 1. P. 55-64.
9. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y. Reddy et al. Journal of the American College of Cardiology. 2020. Vol. 76. Issue 9. P. 1051-1064.
10. Mohsen Ali Mahmoud Salama, Wael Mohammed Attia, Mohamed Abdelaziz Mohamed. Assessment of Diastolic Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation. Al-Azhar International Medical Journal. 2020. Vol. 1. Issue 3. P. 309-313.
11. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017. No 1. Додаток 1. С. 1-66.
12. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 1-39.e14.
13. Gaasch W. H., Zile M. R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. Journal of the American College of Cardiology. 2011. Vol. 58. Issue 17. P. 1733-1740.
14. Usefulness of Left Atrial Volume as an Independent Predictor of Development of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation / N. Taniguchi et al. The American Journal of Cardiology. 2019. Vol. 124. Issue 9. P. 1430-1435.
15. Ariyaratnam, J.P., Lau, D.H., Sanders, P., & Kalman, J.M. (2021). Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management. Card. Electrophysiol. Clin., 13(1), 47-62.

Стаття надійшла до редакційної колегії 16.10.2022 р.

FEATURES OF MYOCARDIAL REMODELING, VEGETATIVE REGULATION, AND PSYCHOSOMATIC STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION**N. M. Kulaiets**

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76000, Ivano-Frankivsk, st. Halytska, 2;
ph. 0502383818, e-mail: nadezdakulaec@gmail.com*

In order to substantiate the peculiarities of myocardial remodeling, the parameters of echocardiography of the heart, the state of vegetative regulation, and the psychosomatic status of patients with various forms of atrial fibrillation were studied. 90 patients aged 45-65 were examined. All patients were divided into groups according to the presence of chronic heart failure: Group I - patients with heart failure with atrial fibrillation (permanent or persistent form), (n=50). II group - patients without heart failure with atrial fibrillation, (n=40). III – control group: 36 practically healthy people. All patients underwent electrocardiography, echocardiography, Holter ECG monitoring, determination of heart rhythm variability, and psychological testing. According to the results of the study, it was established that the presence of atrial fibrillation, even without pronounced structural pathology of the heart, signs of heart failure, is a factor that worsens the temporal and spectral indicators of heart rate variability: the indicators of sympatho-parasympathetic modulation, parasympathetic activity are significantly reduced. In patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, dilatation of the left atrium, an increase in end-diastolic and end-systolic dimensions, end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle, stroke volume, and a decrease in the ejection fraction are most often observed, which indicates the processes of myocardial remodeling. According to the results of psychological testing, patients with chronic heart failure have pronounced personal and situational anxiety, an increased level of depression, which is a predictor of further progression of heart failure.

Key words: *chronic heart failure, atrial fibrillation, heart rate variability, left ventricular ejection fraction.*

**ТРОМБОЗ СТЕНТУ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНФАРКТУ
МІОКАРДА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК****С.В. Федоров¹, І.В. Козлова², І.В. Мартинів³, О.С. Вербовська⁴,
О.Ф. Совтус⁵**¹Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76008, Україна, serfed@i.ua²КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради»,
вул. Гетьмана Мазени, 114, Івано-Франківськ, 76008, Україна,
verbovskaolga@gmail.com

Незважаючи на поступ медичної науки, ішемічна хвороба серця залишається лідером у структурі захворюваності та смертності. Упродовж останніх десятиліть головним методом лікування гострого коронарного синдрому є проведення ургентного черезшкірного коронарного втручання (ЧШКВ) з імплантацією стенту в інфаркт-залежну артерію. Одним із ускладнень у віддаленому періоді після стентування є тромбоз стенту, який негативно впливає на виживання хворих. Метою дослідження є описати клінічний випадок раннього тромбозу стенту в хворій на гострий інфаркт міокарда та проаналізувати можливі причини згаданого ускладнення після проведення процедури ЧШКВ. Описано клінічний випадок розвитку раннього тромбозу стенту після ЧШКВ у хворій на гострий інфаркт міокарда (ІМ) та проаналізовані головні причини даного ускладнення. Хвора Ш., 65 років, поступила ургентно з попереднім діагнозом гострого коронарного синдрому. На 11 день після процедури ЧШКВ загальний стан хворої погіршився – запідозрено тромбоз стенту та проведено ургентну коронароангіографію. Відповідно до класифікації Academic Research Consortium тромбоз стента поділяють відповідно до рівня підтвердження та часу розвитку події. Клінічні чинники ризику, які сприяють розвитку тромбозу поділяють на три групи: залежні від процедури та типу атеросклеротичного пошкодження; залежні від пацієнта; залежні від антитромбоцитарної терапії. Хворі на ГКС високого ризику тромбозів, яким проведене ЧШКВ шляхом стентування, потребують ретельного моніторингу в віддаленому періоді. Наявність цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, серцевої недостатності тощо є передумовою призначення більш потентних антитромбоцитарних засобів (тикагрелор, прасугрель) у додаток до низьких доз ацетилсаліцилової кислоти в складі подвійної антитромбоцитарної терапії.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, цукровий діабет, тромбоз стенту

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності та втрати працездатності (DALY) у всьому світі. Значний відсоток цього тягаря припадає на країни з низьким і середнім економічним доходом. Глобально, у 2020 році в 244,1 мільйона осіб встановлено діагноз ІХС; із більшим поширенням серед чоловіків, ніж серед жінок (141,0 та 103,1 млн. осіб, відповідно). Найвищий рівень поширення припадає на країни Північної Африки та Близького Сходу, Центральної та Південної Азії та Східної Європи. Смертність від ІХС становила 112,37 на 100 тис. населення [1].

Результати дослідження ARIC study свідчать, що кожні 40 сек у США трапляється гострий інфаркт міокарда (ГІМ) [2]. У середньому, щорічно 650-750 тис. дорослих американців хворіють на первинний ІМ; близько 300 тис – на повторний. Причому, в 21% випадків мають місце безбольові («німі») форми хвороби [2].

Упродовж останньої декади головним методом лікування ІМ є негайна реваскуляризація шляхом проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧШКВ). Стенти з медикаментозним покриттям (DES) зазвичай використовуються для лікування ІХС. Незважаючи на те, що DES різко знизили частоту рестенозу, порівняно з металевими стентами, зростає кількість проблем, пов'язаних із тромбозом стента, особливо пізнім та дуже пізнім, які виникають відповідно через 1 місяць і 1 рік після імплантації, та викликають ГІМ чи раптову серцеву смерть [3]. Слід зауважити, що використання DES другого та третього покоління зменшило частоту тромбозів стенту, яка зараз складає $\approx 1\%$ через 3 роки після імплантації, проте залишається важливою медичною проблемою [3]. Нещодавно проведене ретроспективне обсерваційне дослідження показало, що 10-річна смертність після тромбозу стенту складає 33,8%, не залежить від його типу та терміну тромбування [4].

Постановка проблеми

Описати клінічний випадок раннього тромбозу стенту в хворої на гострий інфаркт міокарда та проаналізувати можливі причини згаданого ускладнення після проведення процедури ЧШКВ.

Методика проведення дослідження

Дослідження визначене як ретроспективне обсерваційне. Проведення його ґрунтувалося на засадах принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідних законів України. Пацієнтка перебувала на стаціонарному лікуванні в КНП «Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради» з приводу гострого ІМ.

Діагноз ІМ виставляли згідно чинних настанов Європейського кардіологічного товариства [5], а спектр лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідав національному «Уніфікованому клінічному протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» [6].

Використовували методи описової статистики прикладної програми “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Виклад основного матеріалу

Хвора Ш., 65 років, поступила ургентно з попереднім діагнозом гострого коронарного синдрому. В анамнезі – артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу (ЦД), інсулінпотребуючий, останні 3 роки; ревматоїдний артрит, гіпотиреоз.

Лабораторні обстеження: гемоглобін 148 г/л; еритроцити 5,17 Т/л; лейкоцити 11,2 Г/л; сечовина 2,9 ммоль/л; креатинін 86,0 мкмоль/л; калій 4,23 ммоль/л; глюкоза 9,5 ммоль/л. Тропонін І 1,37 нг/мл.

ЕКГ при поступленні: елевація сегменту ST у відведеннях II, III та aVF; дискордантні зміни сегменту ST (депресія) та інверсія зубців T у відведеннях V2-V6 (рис. 1).

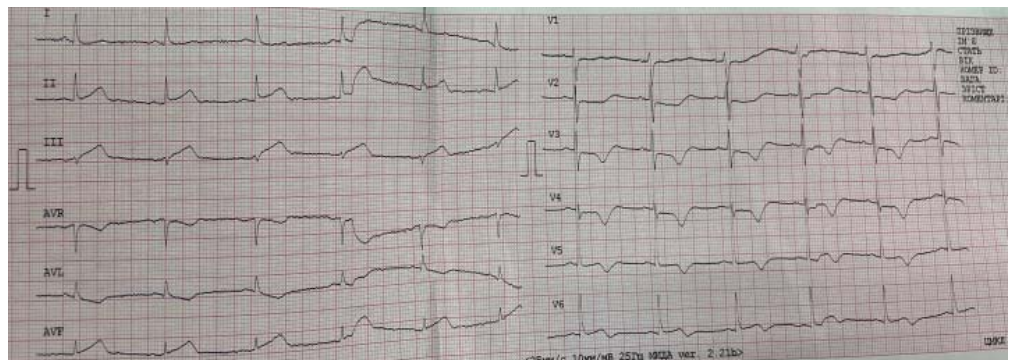


Рис. 1. ЕКГ пацієнтки Ш. при поступленні.

Ургентна коронароангіографія (рис. 2): лівий тип кровоплину; 50% стеноз медіального сегменту передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії, 95% субоклюзія дистального сегменту огинаючої гілки лівої вінцевої артерії (інфаркт-залежна артерія); ТІМІ 2-3. Проведено імплантацію стенту DES Resolute 3.0-18 в інфаркт-залежну коронарну артерію.

Призначене лікування: подвійна антитромбоцитарна терапія (ацелісаліцилова кислота в дозі 100 мг та клопідогрель у дозі 75 мг); розувастатин 40 мг/добу; раміприл 5 мг/добу; метопрололу сукцинат 25 мг/добу; пантопразол 40 мг/добу; інсулінотерапія.

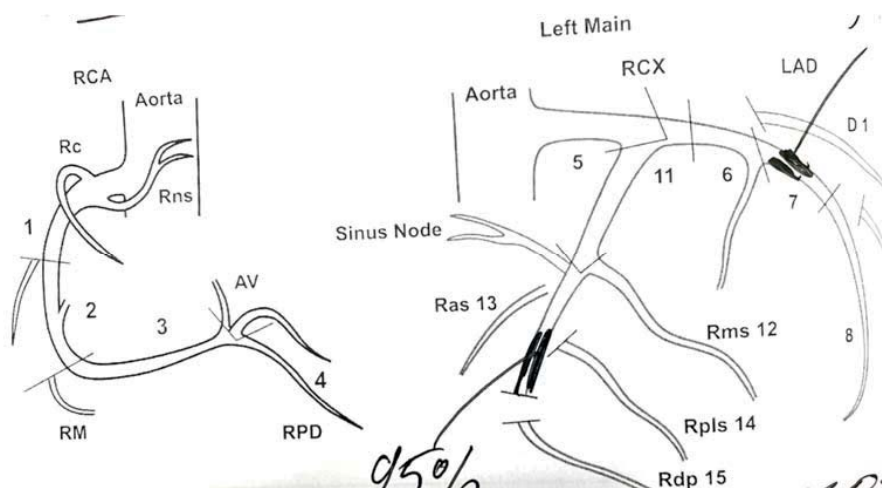


Рис. 2. Результати КАГ пацієнтки Ш. при поступленні.

Пацієнтка продовжила лікування ревматоїдного артриту (метилпреднізолон 4 мг) та гіпотиреозу (левотироксин 75 мкг).

На 11 день після процедури ЧШКВ загальний стан хворої погіршився – з'явився інтенсивний за грудинний біль, який зменшився парентеральним введенням опіату. В динаміці на ЕКГ – повторна елевація сегменту ST у відведеннях II, III та aVF та інверсія зубців T у відведеннях V2-V6. Вміст у крові тропоніну I – 1,99 нг/мл. Запідозрено тромбоз стенту та проведено ургентну коронароангіографію.

На ангіограмі – тромбоз стенту дистального сегменту огинаючої гілки лівої вінцевої артерії (інфаркт-залежна артерія); ТІМІ 0. Інтракоронарно введено 5000 ОД гепарину; проведена тромбаспірація.

Проведено заміну клопідогрелю на більш потентний антитромбоцитарний засіб (тикагрелор у дозі по 90 мг двічі на добу) у додаток до низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

Відповідно до класифікації Academic Research Consortium тромбоз стента поділяють відповідно до рівня підтвердження та часу розвитку події [7]:

- Визначена або підтверджена подія (симптоми, що вказують на ГКС, і ангіографічне або патоморфологічне підтвердження тромбозу стента);
- Ймовірна подія (незрозуміла смерть протягом 30 днів або ІМ без ангіографічного підтвердження тромбозу стента);
- Можлива подія (будь-яка незрозуміла смерть через 30 днів після постановки стенту).

На основі проміжку часу, який минув після імплантації стента, його тромбоз можна класифікувати як:

- Ранній (0-30 днів після імплантації стента)
- Пізній (>30 днів)
- Дуже пізній (>12 місяців)

Часто ранній тромбоз стента поділяють на гострий (<24 годин) і підгострий (1-30 днів).

Клінічні чинники ризику, які сприяють розвитку тромбозу поділяють на три групи: залежні від процедури та типу атеросклеротичного пошкодження; залежні від пацієнта; залежні від антитромбоцитарної терапії [8] (табл. 1).

Таблиця 1. Чинники ризику тромбозу стенту

Залежні від процедури та ступеня пошкодження	Пацієнт-залежні	Залежні від антитромбоцитарної терапії
Використання декількох стентів	Цукровий діабет	Неадекватна
Малий діаметр судини	Дисфункція лівого шлуночка	інтенсивність терапії (доза, тривалість)
Коронарна диссекція	Ниркова недостатність	Неприхильність
Феномен сповільненого кровоплину	Надмірна реактивність тромбоцитів	Передчасна відміна антитромбоцитарних засобів
Поширені ураження	Літній вік	
Неправильне розташування стенту		
Недорозширення стенту		
Конструкція стенту (товщина розпірки та тип полімеру)		
Біфуркаційні ураження		

У даному випадку, на нашу думку, головними чинниками раннього (підгострого) тромбозу стенту були наявний у пацієнтки цукровий діабет та використання (із фінансових причин) у складі подвійної антитромбоцитарної терапії клопідогрелю, а не тикагрелору.

Нещодавно завершене реєстрове дослідження Victorian cardiac outcomes registry з залученням 43209 пацієнтів, яким проводили ЧШКВ, 9730 (22,5%) із них хворіли на ЦД, показало, що через 30 днів наявність ЦД незалежно асоційована із вищим ризиком раннього тромбозу стенту (0,7% vs. 0,5%) OR 1,41 (95% CI; 1,05–1,87, p = 0,02), ризиком головних кардіоваскулярних подій MACE (4,1% vs. 3,5%, p = 0,004) та смертності (1,9% vs. 1,5%, p = 0,01) [9].

У рандомізованому клінічному дослідженні Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial призначення тикагрелору, порівняно з клопідогрелем, у пацієнтів із ГКС після ЧШКВ вірогідно зменшувало ризик тромбозу стенту (HR, 0,65; 95% CI, 0,48-0,88) [10].

Висновки

Хворі на ГКС високого ризику тромбозів, яким проведено ЧШКВ шляхом стентування, потребують ретельного моніторингу в віддаленому періоді.

Наявність цукрового діабету, хронічної хвороби нирок, серцевої недостатності тощо є передумовою призначення більш потентних анти-

тромбоцитарних засобів (тикагрелор, прасугрель) у додаток до низьких доз ацетилсаліцилової кислоти в складі подвійної антитромбоцитарної терапії.

Література

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349
2. Wright JD, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Couper D, et al. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(23):2939-2959
3. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015; 36:3320–3331
4. Ishihara T, Okada K, Kida H, Tsujimura T, Iida O, et al. Long-Term Outcomes and Clinical Predictors of Mortality Following Occurrence of Stent Thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023276. doi: 10.1161/JAHA.121.023276
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39:119-177
6. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST (2014, 2016). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.07.2014 № 455
7. Cutlip DE, Nakazawa G, Krucoff MW, Vorpahl M, Mehran R, et al. Autopsy validation study of the academic research consortium stent thrombosis definition. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):554-9
8. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
9. Nagic J, Nerlekar N, Soon K, Freeman M, Chan J, et al. Diabetes mellitus is independently associated with early stent thrombosis in patients undergoing drug eluting stent implantation: Analysis from the Victorian cardiac outcomes registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(3):554-562. doi: 10.1002/ccd.29913
10. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011;124(5):544-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498

Стаття надійшла до редакційної колегії 30.10.2022 р.

**STENT THROMBOSIS IN ACUTE PERIOD OF MYOCARDIAL
INFARCTION: CLINICAL PRESENTATION****S.V. Fedorov¹, I.V. Kozlova², I.V. Martyniv³, O.S. Verbovska⁴, O.F. Sovtus⁵**¹ *Ivano-Frankivsk National Medical University,**Galytska str., 2, 76008 Ivano-Frankivsk, Ukraine, serfed@i.ua*² *Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council, Hetmana
Mazepy str., 114, 76008 Ivano-Frankivsk, Ukraine, olgaverbovska@gmail.com*

Despite the progress of medical science, coronary artery disease remains the leader in the structure of morbidity and mortality. During the last decades, the main method of treatment of acute coronary syndrome is urgent percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation in the infarct-related artery. One of the long-term complications after stenting is stent thrombosis, which negatively affects patient survival.

The purpose of the study: to describe a clinical case of early stent thrombosis in a patient with acute myocardial infarction and to analyze the possible causes of the mentioned complication after the procedure of PCI. A clinical case presentation of the development of early stent thrombosis after PCI in a patient with acute myocardial infarction (MI) is described and the main causes of this complication are analyzed. Female patient Sh., 65 years old, was urgently admitted with a preliminary diagnosis of acute coronary syndrome. On the 11th day after the PCI procedure, the patient's general condition worsened - stent thrombosis was suspected and urgent coronary angiography was performed. According to the Academic Research Consortium classification, stent thrombosis is divided according to the level of confirmation and the time of development of the event. Clinical risk factors that contribute to the development of thrombosis are divided into three groups: depending on the procedure and type of atherosclerotic damage; dependent on the patient; dependent on antiplatelet therapy. Patients with ACS at high risk of thrombosis, who underwent PCI by means of stenting, require careful monitoring in the after-procedure period. The presence of diabetes, chronic kidney disease, heart failure, etc. is a prerequisite for prescribing more potent antiplatelet agents (ticagrelor, prasugrel) in addition to low doses of acetylsalicylic acid as part of dual antiplatelet therapy.

Key words: *acute coronary syndrome, myocardial infarction, diabetes, stent thrombosis*

**ОЦІНКА ВПЛИВУ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ
АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ПЕРЕБІГ
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НАЗАЛЬНИМ
ПОЛІПОЗОМ**

І.В. Кошель¹, Я.Р. Максименко²

*Івано-Франківський національний медичний університет;
кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови і шиї,
76000, м. Івано-Франківськ, Галицька 24;
e-mail: ivannakoshel@gmail.com;
e-mail: maksimenko.yaroslav.md@gmail.com*

Хронічний риносинусит з назальним поліпозом (ХРСзНП) за домінуючим ендотипом включає еозинофільний, який є найтяжчим варіантом. Пацієнти, як правило, мають більш тяжкий клінічний перебіг, поліпи ростуть швидко і часто рецидивують. Основним методом оперативного лікування є функціональна ендоскопічна ендоназальна хірургія. Особливості ендотипу ХРСзНП обґрунтовують використання амінокапронової кислоти (АКК) для передопераційної підготовки. Метою дослідження є оцінити вплив передопераційного призначення АКК на перебіг раннього післяопераційного періоду у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно клінічних рекомендацій. У дослідження включено 120 пацієнтів, розділених на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). Пацієнтам призначалось базове лікування (іригаційна терапія сольовими розчинами та мометазону фураат), а в основній групі додатково АКК. Пацієнтам, які підлягали хірургічному лікуванню, проводилась FESS. Для визначення особливостей післяопераційного періоду відібрано 20 пацієнтів – по 10 із кожної групи. Проводився аналіз носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа

Використання АКК при ХРСзНП сприяє достовірному зменшенню кількості прооперованих пацієнтів: необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 56,7% пацієнтів і 81,7% у контрольній. Результати аналізу динаміки відновлення носового дихання та мукоциліарного кліренсу продемонстрували, що сьома доба післяопераційного періоду завершилось практично повним відновленням носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа пацієнтів дослідної і контрольної групи. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду статистично не достовірні. Використання АКК додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на ХРСзНП на 25% зменшує необхідність хірургічного лікування.

Не відмічено впливу додаєтвого призначення АКК в передопераційному періоді на перебіг післяопераційного періоду у оперованих пацієнтів.

Ключові слова: Поліпозний риносинусит, амінокапронова кислота, хірургічне лікування.

Вступ

Хронічний риносинусит (ХРС) є складним захворюванням і представляє собою клінічний синдром, а не окреме захворювання [1,2]. В свою чергу клінічний синдром включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі [1,3]. В поняття еозинофільний ХРС входить основний і найбільш розповсюджений фенотип – хронічний риносинусит із назальним поліпозом (ХРСзНП (CRSwNP) [4-6]. Пацієнти, як правило, мають більш важкий клінічний перебіг, поліпи ростуть швидко, і вони піддаються більшій кількості операцій через стійкий характер їхнього захворювання і часте рецидивування поліпозу [7,8]. Якщо базове лікування ХРСзНП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, пацієнти, як правило направляються на хірургічне лікування. Безумовно, хірургічне видалення поліпів усуває тільки прояви хвороби, але не причину і є по своїй суті симптоматичним методом лікування, тому необхідне додаткове обстеження з ендотипуванням захворювання [9]. ХРСзНП переважно характеризується запаленням типу 2 і характеризуються значним підвищенням IL-5, IL-6, IL-13 та IFN- γ [10]. Новітніми дослідженнями показано, що протеази, зокрема трипсин, хімотрипсин, еластаза, колагенази, тромбін, субтилізин та інші, опосередковують різноманітні фізіологічні та патофізіологічні процеси, включаючи патологічні реакції, такі як запальна, коагуляційна та геморагічна і приймають участь у формування носових поліпів [11]. Проведено ряд досліджень, в яких доведено, що патогенез назальних поліпів, пов'язаний із активністю матриксних металопротеїназ (ММП) та їх інгібіторів у поліпозній тканині [12-14].

Як відомо, хірургічні втручання з приводу поліпозу характеризуються значною кровоточивістю, що значно ускладнює умови їх проведення, особливо при використанні ендоскопічних технологій. Таким пацієнтам рекомендується призначення препаратів, які впливають на тромбоцитарний компонент гемостазу, зокрема амінокапронову кислоту (АКК) [15]. Однак АКК крім гемостатичних, володіє ще десенсибілізуючими, антиферментними, антипроліферативними властивостями [16-18]. Вона блокує активність більшості серинових протеаз, матриксних металопротеїназ, які є одним із патофізіологічних механізмів поліпозного росту [19]. Дослідженнями показано, що додаткове до стандартного лікування хронічного риносинуситу з назальним поліпозом, призначення амінокапронової кислоти в рамках передопераційної підготовки при

комплексному лікуванню пацієнтів показало свою ефективність в регресії основних клінічних симптомів ХРС з НП [20]. Метою дослідження є оцінити вплив передопераційного призначення амінокапронової кислоти на перебіг раннього післяопераційного періоду у порівнянні з пацієнтами, які отримують стандартну терапію ХРСзНП згідно клінічних рекомендацій.

Методика проведення дослідження

У дослідження включено 120 пацієнтів, у яких був діагностований ХРСзНП, розділені на дві групи: основну (n - 60) і контрольну (n - 60). До основної групи (n - 60) включено 35 (58,3%) чоловіків і 25 (41,7%) жінок, в контрольну групу (n - 60) включено 32 (53,3%) чоловіків і 28 (46,7%) жінок. Середній вік пацієнтів основної групи склав 45,8 років, контрольної 47,0 років. Всі пацієнти у відповідності із клінічними рекомендаціями отримували базове лікування назального поліпозу: іригаційну терапію фізіологічним розчином морської води 4 рази на день і топічний кортикостероїдний препарат (мометазону фуроат) в дозі 200 мг. (по 2 інстиляції в кожну ніздрю двічі на день) [1]. Пацієнтам основної групи з першого дня лікування додатково призначали амінокапронову кислоту. Введення препарату здійснювалось перорально, по 1 г (1 пакетик) 3 рази на добу, запиваючи водою протягом 10 діб [21]. Після оцінки ефективності лікування та показів до оперативного втручання, пацієнтам, які підлягали хірургічному лікуванню, проводилась FESS. Для визначення особливостей післяопераційного періоду відібрано 20 пацієнтів. Оперовані пацієнти були поділені, як і в передопераційному періоді, на дві групи:

- основна група - 10 пацієнтів, яким в передопераційному періоді додатково до базової терапії призначали амінокапронову кислоту
- контрольна група - 10 хворих, що отримували тільки базову терапію.

Прооперовані хворі з першого дня післяопераційного періоду отримували: туалет, анемізацію носової порожнини, іригаційну терапію сольовими розчинами, фітоніринговий препарат BNO 101 згідно інструкції (2 драже або 50 крапель тричі на день).

В післяопераційному періоді оцінювалась динаміка скарг хворих на закладеність носа та функція мукоциліарної транспортної системи (МТС) за допомогою сахаринового тесту в 1-й, 3-й та 7-й день післяопераційного періоду.

Після оцінки показів до оперативного втручання, проведено порівняння груп за кількістю пацієнтів, які були прооперовані (рис. 1).

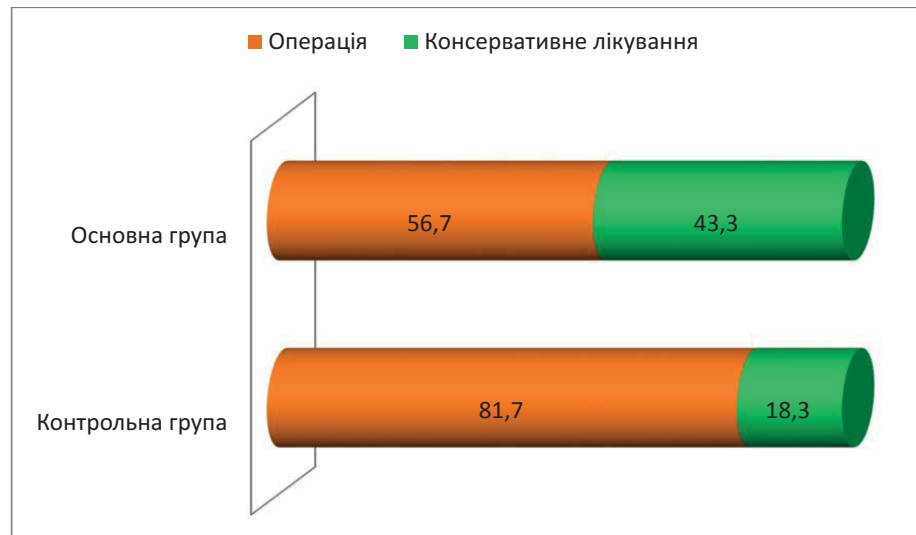


Рис. 1. Кількість прооперованих пацієнтів

Необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 34 пацієнтів із 60, що склало 56,7%. У контрольній групі операція призначена 49 пацієнтам з 60, що склало 81,7% (різниця між пацієнтами основної та контрольної групи достовірна - $p < 0,05$).

Динаміка регресії закладеності носа в післяопераційному періоді представлена на (рис. 2). Утруднення носового дихання в перший день післяопераційного періоду (Д1) виявилось найбільш розповсюдженою ознакою і зустрічалось практично у всіх хворих обох груп – 100 % контрольної та 100 % дослідної.

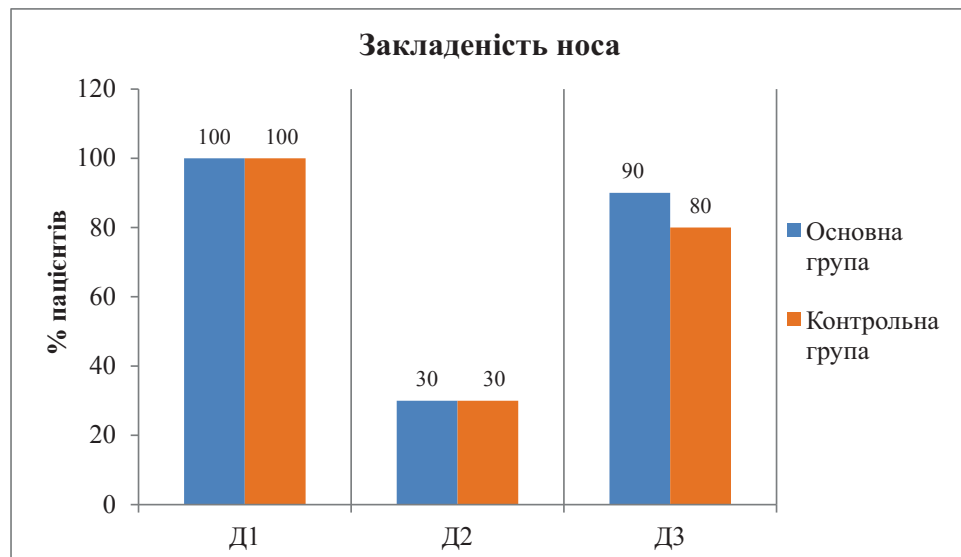


Рис. 2 Динаміка регресії закладеності носа в післяопераційному періоді.

Виразна регресія цього клінічного симптому відзначалась вже на третю добу (Д3) післяопераційного періоду і його частота складала 30 % (3 особи із 10), у основній та контрольній групах. На 7-у добу (Д7) післяопераційного періоду носове дихання значно покращилось у більшості – 8 із 10 пацієнтів (80 %) контрольної групи та у 9 (90 %) пацієнтів основної. Статистично значима різниця між групами на Д3 та Д7 відсутня.

Суб'єктивне відчуття покращення носового дихання не може бути повноцінним критерієм ефективності лікування, оскільки після практично повної назальної обструкції навіть незначне суб'єктивне полегшення носового дихання сприймається як значне покращення. Тому динаміка перебігу післяопераційного періоду була об'єктивізована з використанням функціонального методу дослідження функції МТС - сахаринового тесту. При вивченні стану транспортної функції миготливого епітелію слизової оболонки носа на 1-й день післяопераційного періоду у всіх пацієнтів мав місце III ступінь її порушення (рис. 3).

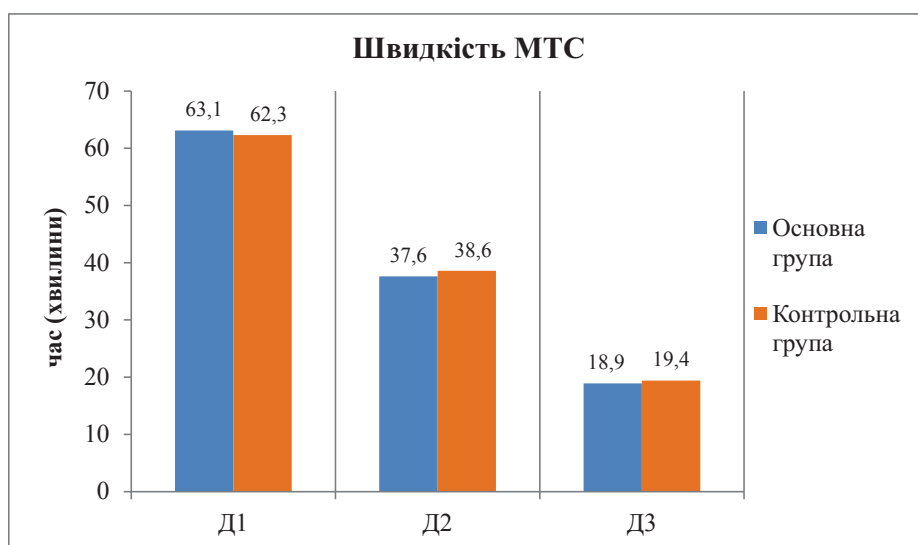


Рис. 3 Динаміка відновлення транспортної функції миготливого епітелію.

В контрольній групі середнє значення сахаринового тесту складало $62,3 \pm 0,03$ хвилини, в основній – $63,1 \pm 0,09$ хвилини. Відмінності у середніх значеннях сахаринового тесту між групами на перший день післяопераційного періоду були не достовірні ($p > 0,05$) (рис. 3). В процесі лікування була відмічена тенденція до відновлення функції МТС і скорочення часових показників сахаринового тесту. В контрольній групі на 3-й день тест складав $38,6 \pm 0,08$, основній - $37,6 \pm 0,09$ хвилин (II ступінь порушення транспортної функції). На 7 день післяопераційного

періоду показники мукоциліарного транспорту прийшли практично до норми: тривалість сахариного тесту була $18,8 \pm 0,10$ хв. в основній групі і $19,4 \pm 0,10$ хв. в контрольній (різниця між групами не достовірна ($p > 0,05$ порівняно з контролем)).

Таким чином, результати аналізу динаміки відновлення носового дихання та мукоциліарного кліренсу продемонстрували, що сьома доба післяопераційного періоду завершилось практично повним відновленням носового дихання та транспортної функції миготливого епітелію порожнини носа пацієнтів дослідної і контрольної групи. Відмінності в перебігу післяопераційного періоду і відновленні функцій носової порожнини були не достовірними.

Як відомо, ХРС є складним захворюванням і представляє собою клінічний синдром, а не окреме захворювання [1,2]. В свою чергу клінічний синдром включає кілька варіантів з відмінностями патофізіології, яка лежить в їх основі. Тому, якщо базове лікування ХРСЗНП назальним кортикостероїдом та сольовим розчином недостатньо, пацієнти, як правило направляються на хірургічне лікування. Важливим клінічним завданням є підвищення ефективності фармакотерапії.

Пацієнти, включені в дослідження, не потребували негайного хірургічного лікування, а АКК призначалась як компонент передопераційної підготовки для планового хірургічного лікування, зокрема для профілактики інтраопераційної кровоточивості [15]. Однак, додаткове призначення АКК збільшило ефективність консервативного лікування. При десятиденному періоді спостереження у пацієнтів основної групи порівняно з контрольною відзначався «терапевтичний вигравш», що дозволив оцінити динаміку захворювання як «позитивну» і приймати обґрунтоване рішення про подальшу тактику лікування. Це дозволило продовжити консервативне лікування у 43,3% пацієнтів основної групи. Пацієнтів, які показали «чутливість» до стандартного лікування (контрольна група) було тільки 18,3%. Необхідність хірургічного втручання в основній групі була у 56,7% пацієнтів і 81,7% у контрольній.

Хірургічне лікування поліпозу є по своїй суті симптоматичним методом, а основна мета втручання - полегшення симптомів назальної обструкції при неефективності консервативного лікування [9]. Проте суб'єктивне відчуття покращення носового дихання після операції не може бути повноцінним критерієм ефективності з урахуванням передопераційного лікування, оскільки після повної назальної обструкції навіть незначне суб'єктивне полегшення носового дихання досить позитивно сприймається пацієнтами. Тому для оцінки можливого впливу додаткового призначення АКК в передопераційному періоді, динаміка перебігу післяопераційного періоду була оцінена шляхом аналізу симптому закладеності носа та

об'єктивізована з використанням назальної пікфлоуметрії. В результаті дослідження відмічена відсутність впливу передопераційної терапії АКК на перебіг післяопераційного періоду.

Таким чином, призначення АКК пацієнтам, хворим на ХРСзНП забезпечило «терапевтичний виграш» додатково у 25% пацієнтів ($p < 0,05$). Це дозволило оцінити динаміку захворювання, як «достовірно позитивну» у перші 10 днів лікування. Доведена ефективність лікування з використанням АКК з точки зору виразності регресії симптомів дозволить ширше реалізовувати стратегію мінімально інвазивного консервативного лікування та знизити кількість необґрунтованих оперативних втручань.

Результати досліджень продемонстрували, що у хворих основної групи, яким у передопераційному періоді додатково до базової терапії призначалась АКК, динаміка відновлення функції носового дихання і мукоциліарного транспорту суттєво не відрізнялась від пацієнтів контрольної групи. Таким чином АКК не впливає на перебіг післяопераційного періоду.

Дизайн передбачав порівняльне дослідження, що не дало можливості провести «плацебо» контроль. Однак порівняння проводилось з лікуванням ХРСзНП згідно рекомендацій, які передбачають використання іригаційної терапії і топічного кортикостероїда. Вплив зазначеного лікування можна вважати однаковим в групах. У зв'язку з цим відмінності в результатах лікування можна віднести за рахунок клінічних ефектів АКК, оскільки групові характеристики були співставимі.

Висновки

Використання АКК додатково до базової терапії пацієнтам, хворим на ХРСзНП на 25% зменшує необхідність хірургічного лікування.

Не відмічено впливу додактивного призначення АКК в передопераційному періоді на перебіг післяопераційного періоду у оперованих пацієнтів.

Література

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.- Rhinology.-2020.- Suppl. 29: 1-464. doi:org/10.4193/Rhin20.600
2. Попович В.І., Дудій П.Ф., Кошель І.В., Василюк Н.В., Оріщак Д.Т. та ін. Синдромно орієнтована оториноларингологія у загальній лікарській практиці. Видання 2-ге, доповнене. Навчальний посібник.-К. ТОВ «Бібліотека здоров'я України». 2022 р.-230с.- ISBN 978-617-7100-58-3
3. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. Int J Mol Sci. 2021 Jan 18;22(2):910. doi: 10.3390/ijms22020910. PMID: 33477617; PMCID: PMC7831322

4. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T. et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2019 Oct;68(4):403-412. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.002. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31402319.
5. Suzuki M, Nakazono A, Morita S, Fukuda A, Honma A, Suzuki T. et al. Comparison of clinical characteristics of the nasal manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). *Allergol Int.* 2021 Jan;70(1):143-144. doi: 10.1016/j.alit.2020.05.009. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32636058.
6. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, Buchwald CV. Systemic Immune Profile in Patients With CRSwNP. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sep;100(5_suppl):554S-561S. doi: 10.1177/0145561319893163. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31801366.
7. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG. et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul-Aug;5(4):1061-1070.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28286156; PMCID: PMC5503772.
8. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1060-1070. doi: 10.1056/NEJMra1712125. PMID: 30207919.
9. Freeman CM, Rank MA. Optimal use of intranasal corticosteroids and intranasal saline, is there a clear answer? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Aug 1;21(4):394-400. doi: 10.1097/ACI.0000000000000752. PMID: 34016810.
10. Scott WC, Cahill KN, Milne GL, Li P, Sheng Q, Huang LC. et al. Inflammatory heterogeneity in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Apr;147(4):1318-1328.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.001. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33189729; PMCID: PMC8035132.
11. Patel S. A critical review on serine protease: Key immune manipulator and pathology mediator. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Nov-Dec;45(6):579-591. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.011. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28236540; PMCID: PMC7126602.
12. Guerra G, Testa D, Salzano FA, Tafuri D, Hay E, Schettino Bs A. et al. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Etiopathogenesis and Recurrence. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sep;100(5_suppl):597S-605S. doi: 10.1177/0145561319896635. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31893934.
13. Liu Z, Liu H, Yu D, Gao J, Ruan B, Long R. Downregulation of miR29b3p promotes α tubulin deacetylation by targeting the interaction of matrix metalloproteinase9 with integrin β 1 in nasal polyps. *Int J Mol Med.* 2021 Jul;48(1):126. doi: 10.3892/ijmm.2021.4959. Epub 2021 May 13. PMID: 33982786; PMCID: PMC8128418.

14. Li X, Li C, Zhu G, Yuan W, Xiao ZA. TGF- β 1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps through MicroRNA-21. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):304-319. doi: 10.1159/000497829. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30982052.

15. Заболотна Д.Д., І.В. Кошель. Стан тромбоцитарного гемостазу у хворих на хронічний поліпозний риносинусит. *ЖВНГХ.* – 2016. – № 4. С. 15-22.

16. Кошель І.В. Рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації у хворих на аспіринасочійований поліпозний риносинусит *Галицький лікарський вісник.* – 2016. – № 4. – С. 31-34.

17. Koshel I.V. The state of lipid metabolism in patients with aspirin associated polypous rhinosinusitis / I.V. Koshel // *Eureka: Health Sciences.* – 2016. – № 5(5). – P. 32-37.

18. Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:86-93. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.198. Epub 2016 May 3. PMID: 27154978

19. Sim RB, Tsiftoglou SA. Proteases of the complement system. *Biochem Soc Trans.* 2004 Feb;32(Pt 1):21-7. doi: 10.1042/bst0320021. PMID: 14748705.

20. І.В. Кошель, Я.Р. Максименко. Динаміка клінічної симптоматики під впливом ендотип-орієнтованої фармакотерапії хронічного риносинуситу з назальним поліпозом. *Art of Medicine, № 3(23) липень-вересень 2022.* с.58-63. DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.64

21. Амінокапронова кислота. Інструкція МОЗ. <https://compendium.com.ua/dec/266957/>

Стаття надійшла до редакційної колегії 05.11.2022 р.

ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF PREOPERATIVE ADMINISTRATION OF AMINOCAPROIC ACID ON THE COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH NASAL POLYPOSIS.

I.V. Koshel¹, Ya.R. Maksymenko²

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Otorhinolaryngology with a course of Head and Neck Surgery,
76000, Ivano-Frankivsk, Halytska 2;
e-mail: ivannakoshel@gmail.com;
e-mail: maksymenko.yaroslav.md@gmail.com*

Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) by the dominant endotype includes eosinophilic one, which is the most severe option. Patients, as

a rule, have a more severe clinical course, polyps grow quickly and often recur. The main method of operative treatment is the functional endoscopic endonasal surgery. Peculiarities of the CRSwNP endotype justify the use of aminocaproic acid (ACA) for the preoperative preparation. To assess the effect of preoperative administration of aminocaproic acid on the course of the early postoperative period in comparison with the patients receiving standard therapy for CRSwNP according to the clinical recommendations. The study included 120 outpatients, divided into two groups: main (n - 60) and control (n - 60) ones. The patients were prescribed basic treatment (irrigation therapy with saline solutions and mometasone furoate), and the main group additionally received ACA. Patients who had to be treated surgically, were performed FESS. In order to determine the peculiarities of the postoperative period, there were selected 20 patients – 10 from each group. An analysis of nasal breathing and transport function of the ciliated epithelium of the nasal cavity was performed.

The use of aminocaproic acid in CRSwNP facilitates a significant reduction in the number of operated patients: the necessity for surgical intervention in the main group was in 56.7% of patients and in 81.7% of patients in the control group. The results of the analysis of the dynamics of nasal breathing restoration and mucociliary clearance showed that the seventh day of the postoperative period ended with almost complete restoration of nasal breathing and the transport function of the ciliated epithelium of the nasal cavity of patients of the experimental and control groups. Differences in the course of the postoperative period are not statistically significant.

The use of ACA in addition to the basic therapy in patients with CRSwNP reduces the necessity for surgical treatment at 25%.

There was noted no impact of the additional prescription of ACA in the preoperative period on the course of the postoperative period in the operated patients.

Key words: *Polypous rhinosinusitis, aminocaproic acid, surgical treatment.*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ COVID-19, У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ СТАТИНОТЕРАПІЮ

Н. М. Середюк, О. З. Скакун

Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра внутрішньої медицини №2 та медсестринства
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Мазепи, 114,
тел. +380502293269, e-mail: olexiy109921@ukr.net.

Незважаючи на вакцинацію, а також використання специфічних моноклональних антитіл, коронавірусна хвороба (COVID-19) є важливою медико-соціальною проблемою. Коморбідна патологія, зокрема артеріальна гіпертензія, можуть обтяжувати перебіг COVID-19. Метою дослідження було вивчити особливості клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували статинотерапію. У дослідження включено 29 пацієнтів, які отримували статини у додатку до базової терапії (основна група), та 77 пацієнтів, які отримували лише базову терапію (контрольна група). Рівень sIL-2R на момент виписки був нижчим у пацієнтів основної групи (3,4 [2,6–4,2] нг/мл), ніж у пацієнтів контрольної групи (4,7 [3,3–6,8] нг/мл) ($p=0,03$). Статини продемонстрували тенденцію до зменшення кількості пацієнтів, у яких спостерігалось зниження сатурації до рівня $<93\%$ за час усього стаціонарного лікування (відношення шансів – 0,46 [0,19–1,14], $p=0,09$). Аналіз по підгрупах пацієнтів показав, що статини зменшували ймовірність зниження сатурації киснем крові до рівня $<93\%$ за весь час стаціонарного лікування серед пацієнтів віком ≥ 65 років на 72,9% ($p=0,03$), а також у пацієнтів з $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 на 71,7% ($p=0,02$). Також статини зменшували ймовірність зниження сатурації киснем крові до рівня $<93\%$ за весь час стаціонарного лікування у хворих на цукровий діабет ($p=0,07$). Встановлено тенденцію до статистичної достовірності щодо зменшення ймовірності розвитку тяжкого/критичного перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи з $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 ($p=0,08$) та з цукровим діабетом ($p=0,098$). Таким чином, статини полегшували клінічний перебіг COVID-19, а особливо значний позитивний ефект від застосування статинів спостерігався у пацієнтів віком ≥ 65 років, з $IMT \geq 25,0$ kg/m^2 , а також у пацієнтів з цукровим діабетом.

Ключові слова: COVID-19, коронавірусна хвороба, статини, артеріальна гіпертензія.

Вступ

За даними ВООЗ станом на 18 січня 2023 р. у світі зареєстровано понад 663 млн. випадків інфікування та понад 6,7 млн смертей внаслідок коронавірусної хвороби (COVID-19) [1]. Летальність від коронавірусної хвороби COVID-19 складає 3,4% [2]. Навіть незважаючи на масову вакцинацію, COVID-19 залишається вагомою медико-соціальною проблемою [3].

Відомо, що коморбідні захворювання такі як серцево-судинні хвороби, зокрема артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, хронічні захворювання легень, цукровий діабет, гостре ушкодження нирок, онкопатологія є факторами ризику важкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 [4, 5]. АГ частіше зустрічається у осіб похилого віку та значно ускладнює перебіг COVID-19 [5, 6]. Окрім того, пацієнти з летальним клінічним наслідком внаслідок COVID-19 частіше хворіють АГ [7]. Одним з найбільш частих проявів COVID-19 є пневмонія, яка може призвести до гострого респіраторного дистрес-синдрому [8, 9].

Статини належать до препаратів першої лінії для лікування дисліпідемій [10]. Також статини рекомендовані для більшості пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда та ішемічний інсульт [11, 12]. Проте такі плеiotропні ефекти статинів як протизапальні, антиоксидантні, антитромботичні та імуномодуляторні потенційно можуть призвести до більш легкого клінічного перебігу COVID-19 та зменшення смертності [13]. Метою дослідження є вивчити особливості клінічного перебігу коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з АГ, які отримували статинотерапію.

Методика проведення дослідження.

У дослідження включено 106 невакцинованих пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу коронавірусної хвороби COVID-19, ускладненої пневмонією з супутньою АГ. Пацієнтів, включених в дослідження, розділено на 2 групи: основна група, яка включала 29 пацієнтів, які, окрім базової терапії, отримували статинотерапію, та контрольна група, до складу якої увійшло 77 пацієнтів, які отримували лише базову терапію.

У всіх пацієнтів коронавірусну хворобу COVID-19 підтверджено за допомогою ПЛР чи ІФА з визначенням IgM. Діагностика та лікування супутньої артеріальної гіпертензії проводилися згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» та гайдлайну Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії щодо ведення пацієнтів з АГ (2018 р.) [14, 15]. Ведення дисліпідемії проводилося на основі рекомендацій Європейського кардіологічного товариства [10, 16]. Всі пацієнти проходили лікування згідно з Протоколом медичної допомоги

при лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) [17]. Інформована згода була підписана кожним потенційним учасником перед залученням до дослідження.

Тяжкість COVID-19-асоційованої пневмонії оцінювали згідно з Протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) [17]. Тяжкий клінічний стан встановлювався за наявності хоча б однієї з наступних характеристик: частота дихання ≥ 30 вдихів на хвилину, сатурація крові киснем $\leq 93\%$, легеневі інфільтрати, що займають $> 50\%$ площі легень. Критичний (вкрай тяжкий) перебіг встановлювався за наявності принаймні одного з наступного критеріїв: гострого респіраторного дистрес-синдрому, сепсису, порушення свідомості та синдрому поліорганної дисфункції. Також проводили оцінювання стану пацієнтів за шкалою CURB65 та опитувальником CAP-Sym.

Окрім загальноприйнятих лабораторних обстежень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рівень глюкози натщесерце, біохімічний аналіз крові), визначалися рівні IL-6 (IL E-3200 Interleukin-6, «Novamedline», ІФА), розчинних рецепторів інтерлейкіну-2 (30166211, sInterleukin-2-Receptor, «IVSet», ІФА) і феритин (L2KFE2, Immulite 2000 Ferritin, «Siemens», ІФА).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету програм MedCalc та MS Excel. Для оцінки розподілу змінних використовувався критерій Шапіро-Вілка. Середнє значення зі стандартною помилкою було розраховано для даних з нормальним розподілом. Медіану з нижнім і верхнім квантилями було розраховано для даних з розподілом відмінним від нормального. При статистичній обробці використано Т-тест, критерії Манна-Уїтні, тест Фішера, відношення шансів. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

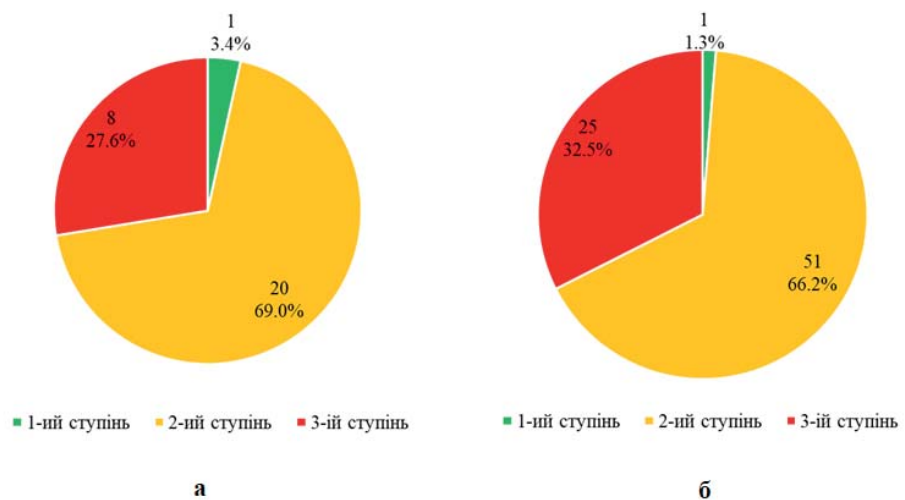
Середній вік пацієнтів основної групи становив $67,5 \pm 3,2$ років, контрольної – $68,7 \pm 2,0$ років ($p = 0,54$). Пацієнти обох груп не відрізнялися за гендерною характеристикою: 14 (48,3%) чоловіків і 15 (51,7%) жінок у основній групі та 27 (35,1%) чоловіків та 50 (64,9%) жінок у контрольній групі ($p = 0,26$). Індекс маси тіла у пацієнтів обох груп статистично не відрізнявся ($26,9 [24,9-32,0]$ кг/м² у пацієнтів основної групи та $27,1 [24,2-32,1]$ кг/м² у пацієнта контрольної групи, $p = 0,91$). Відсоток ураження легеневої паренхіми внаслідок COVID-19 на момент госпіталізації у пацієнтів, яким проводили комп'ютерну томографія органів грудної клітки статистично не відрізнявся у пацієнтів обох груп ($25,0 [15,0-33,8]\%$ у основній групі та $20,0 [15,0-30,0]\%$ у пацієнтів контрольної групи, $p = 0,32$).

Коморбідні захворювання статистично не відрізнялися у пацієнтів обох груп (табл. 1).

Табл. 1. Коморбідні захворювання пацієнтів основної та контрольної груп

Коморбідне захворювання	Основна група	Контрольна група	<i>p</i>
Стабільна ІХС	24 (82,8%)	50 (64,9%)	0,08
Цукровий діабет	10 (34,5%)	24 (31,2%)	0,81
Шемічний інсульт у анамнезі	2 (6,9%)	6 (7,8%)	1,0
Фібриляція передсердь	3 (10,3%)	8 (10,4%)	1,0
СН з проміжною ФВ ЛПШ	2 (6,9%)	3 (3,9%)	0,61
Гіпотиреоз	3 (10,3%)	3 (3,9%)	0,34

Пацієнти основної та контрольної груп достовірно не відрізнялися за ступенем АГ ($p=0,70$) (мал. 1).



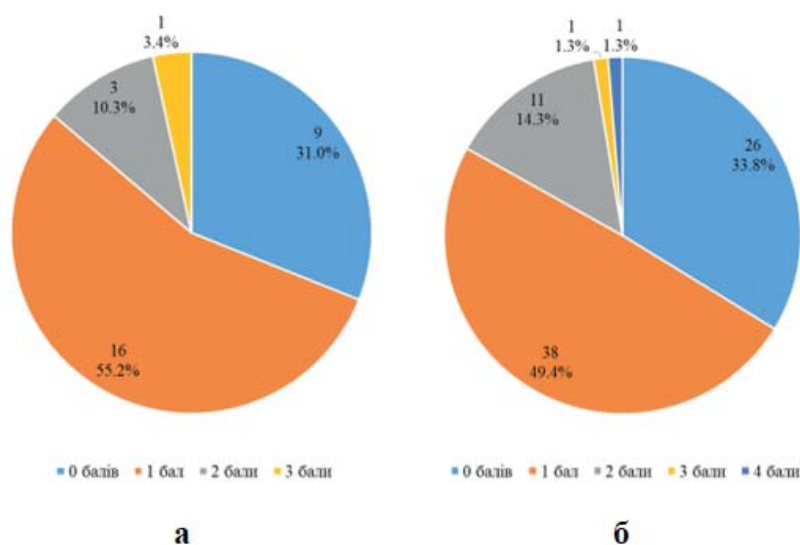
Мал. 1. Розподіл пацієнтів основної (а) та контрольної (б) груп за ступенем АГ

Пацієнти основної та контрольної груп не відрізнялися за кількістю балів за шкалою CURB65 ($p=0,86$) (мал. 2).

Кількість балів за шкалою PSI на момент госпіталізації статистично достовірно не відрізнялася між пацієнтами обох груп (76,0 [68,8-82,8] балів у основній групі та 65,0 [56,0-82,3] балів у контрольній групі, $p=0,11$).

Не виявлено статистично достовірної різниці й у кількості пацієнтів, які вживали такі антигіпертензивні препарати такі як інгібітори АПФ (у основній групі – 18 (62,1%), у контрольній групі – 42 (54,5%), $p=0,52$), блокатори рецепторів ангіотензину-II (у основній групі – 11 (37,9%), у контрольній групі – 22 (28,6%), $p=0,36$), діуретики (у основній групі – 14 (48,3%), у контрольній групі – 31 (40,3%), $p=0,51$), блокатори кальцієвих каналів (у основній групі – 9 (31,0%), у контрольній групі – 29 (37,7%),

$p=0,65$). 3-поміж пацієнтів основної групи 19 (65,5%) вживали розувастатин, 9 (31,0%) – аторвастатин, 1 (3,4%) – симвастатин.



Мал. 2. Розподіл пацієнтів основної (а) та контрольної (б) груп за тяжкістю пневмонії на основі шкали CURB65

Пацієнти обох груп не відрізнялися достовірно за лабораторними параметрами на момент госпіталізації (табл. 2, 3).

Табл. 2. Лабораторні показники пацієнтів обох груп на момент госпіталізації

Параметр	Основна група	Контрольна група	p
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,6 [4,1–4,7]	4,6 [4,2–5,0]	0,37
Гемоглобін, г/л	128,0 [117,8–138,5]	131,0 [123,5–142,5]	0,23
Лейкоцити, $10^9/л$	6,9 [5,2–8,5]	6,2 [4,4–8,4]	0,37
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,0 [2,0–6,3]	5,0 [3,0–8,0]	0,19
Сегментоядерні нейтрофіли, %	71,0 [65,0–75,0]	73,5 [65,0–78,0]	0,37
Лімфоцити, %	19,0 [15,0–25,5]	17,0 [12,0–22,0]	0,34
Тромбоцити, $10^9/л$	208,5 [148,0–279,0]	188,0 [149,8–242,8]	0,55
ШОЕ, мм/год	32,4±14,8	32,2±16,3	0,97
Глюкоза натще, ммоль/л	5,7 [5,2–7,8]	6,3 [5,4–9,1]	0,31
Загальний білок, г/л	68,5 [64,4–78,1]	68,2 [64,0–73,5]	0,76
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,1 [8,7–14,8]	10,1 [8,1–12,4]	0,07
АсАТ, Од/л	25,8 [19,4–38,9]	29,4 [21,3–38,5]	0,53
АлАТ, Од/л	29,2 [19,9–38,4]	26,0 [18,9–38,4]	0,71
Креатинін, мкмоль/л	98,6 [88,9–112,3]	96,0 [86,1–111,0]	0,73
Сечовина, ммоль/л	6,2 [5,0–7,4]	6,0 [4,9–7,8]	0,96
Протромбіновий індекс, %	102,0 [92,5–111,0]	104,0 [96,0–112,0]	0,65
Фібриноген, г/л	5,1±1,2	5,3±1,4	0,60
АЧТЧ, с	23,2 [22,0–26,2]	24,2 [21,9–27,8]	0,38

Табл. 3. Специфічні лабораторні параметри пацієнтів обох груп на момент госпіталізації

Параметр	Основна група	Контрольна група	p
Феритин, нг/мл	298,5 [136,5–545,0]	359 [205,0–602,5]	0,45
sIL-2R, нг/мл	5,4 [4,1–7,0]	6,3 [4,6–8,4]	0,20
IL-6, пг/мл	37,8 [7,0–76,2]	44,6 [20,6–99,8]	0,20

Примітка: sIL-2R – розчинні рецептори інтерлейкіну-2; IL-6 – інтерлейкін-6

Кількість балів за даними опитувальника CAP-Sum на момент госпіталізації у пацієнтів основної групи становила $28,5 \pm 3,6$ балів, у пацієнтів контрольної групи – $27,0 \pm 2,7$ балів ($p=0,49$).

Середній час перебування у стаціонарі не відрізнявся у пацієнтів основної (14,0 [10,0–15,0] днів) та контрольної (13,0 [9,0–18,0] днів) груп ($p=0,76$).

Пацієнти основної групи статистично достовірно не відрізнялися від пацієнтів контрольної групи за тяжкістю перебігу COVID-19 ($p=0,17$) (мал. 3). Тяжкий перебіг COVID-19 діагностовано у 13 (44,8%) хворих основної групи та 33 (42,9%) хворих контрольної групи (ВШ=1,08 [0,46–2,56], $p=0,86$). Вкрай тяжкий (критичний) перебіг COVID-19 встановлено у 1 (3,4%) хворого основної групи та 12 (15,6%) хворих контрольної групи (ВШ=0,19 [0,02–1,56], $p=0,12$). Загалом ймовірність тяжкого/вкрай тяжкого перебігу достовірно не відрізнялися у хворих обох груп (ВШ=0,66 [0,28–1,57], $p=0,35$).

Мінімальна сатурація киснем крові за весь час перебування у стаціонарі була $94,0$ [90,5–95,0]% у пацієнтів основної групи та $93,0$ [90,0–95,0]% у пацієнтів контрольної групи ($p=0,55$).

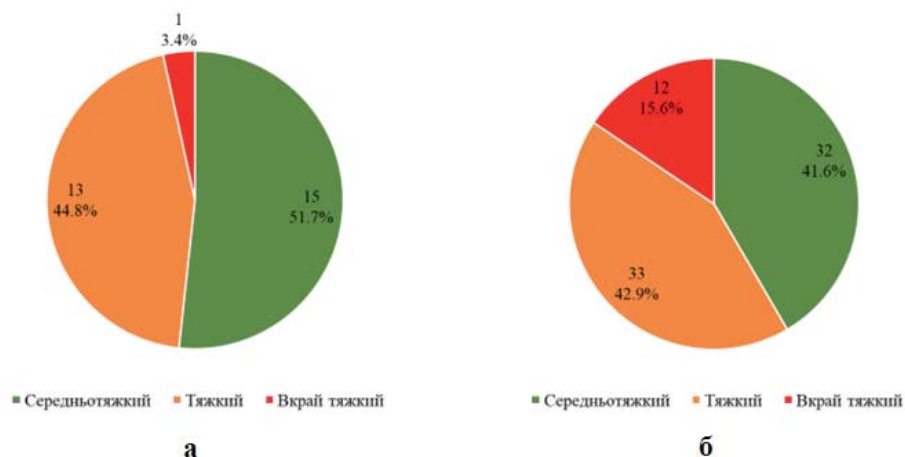
Зниження сатурації киснем крові за весь час стаціонарного лікування до рівня <95% спостерігалось в 19 (65,5%) пацієнтів основної групи та 50 (64,9%) пацієнтів контрольної групи (ВШ=1,03 [0,42–2,52], $p=0,96$). Водночас зниження сатурації киснем крові за весь час стаціонарного лікування до рівня <93% спостерігалось у 9 (31,0%) хворих основної групи та 38 (49,4%) хворих контрольної групи (ВШ=0,46 [0,19–1,14], $p=0,09$).

За час стаціонарного лікування потреба у застосуванні кисневої терапії виникла у 12 (41,4%) хворих основної групи та 38 (49,4%) хворих контрольної групи (ВШ=0,72 [0,31–1,72], $p=0,46$).

Кисневу терапію у режимі СРАР застосовано у 1 (3,4%) хворого основної групи та 9 (11,7%) хворих контрольної групи (ВШ=0,27 [0,03–2,26], $p=0,23$).

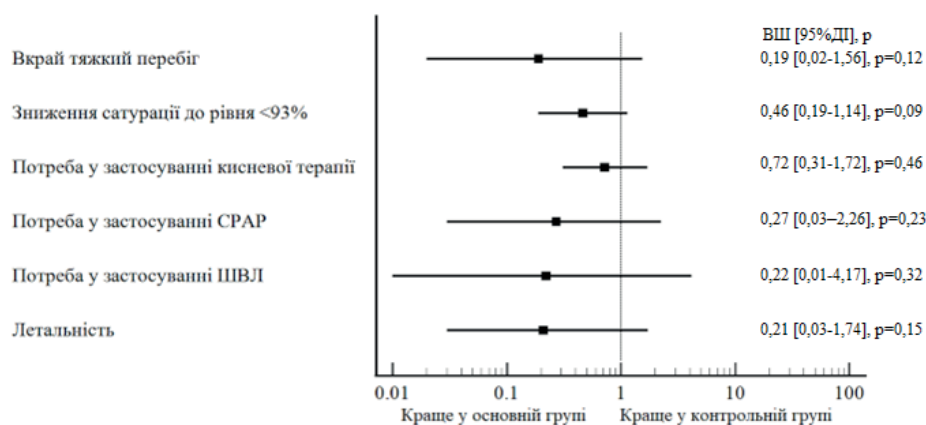
Інвазивна ШВЛ застосовували у 5 (6,5%) хворих контрольної групи і не застосовували у жодного хворого основної групи (ВШ=0,22 [0,01–4,17], $p=0,32$).

Летальність у пацієнтів основної групи становила 3,4%, а у пацієнтів контрольної групи – 14,3% (ВШ=0,21 [0,03–1,74], $p=0,15$). 30-денна летальність становила 0,0% у основній групі та 14,3% у контрольній групі (ВШ=0,10 [0,01–1,72], $p=0,11$).



Мал. 3. Розподіл пацієнтів основної (а) та контрольної (б) груп за тяжкістю перебігу COVID-19

Вплив статинів на найважливіші клінічні наслідки COVID-19 подано на мал. 4.



Мал. 4. Вплив статинів на клінічні наслідки COVID-19

Пацієнти основної групи, які одужали, мали $17,6 \pm 2,7$ балів за опитувальником CAP-Sym, а пацієнти контрольної групи – $15,8 \pm 1,9$ балів ($p=0,40$).

З-поміж лабораторних параметрів на момент виписки рівень розчинних рецепторів IL-2 (sIL-2R) був нижчим ($p=0,03$) у пацієнтів основної групи (табл. 4, 5). Не було статистично достовірної різниці у інших лабораторних параметрах на момент виписки у пацієнтів обох груп.

Табл. 4. Лабораторні показники пацієнтів обох груп на момент виписки

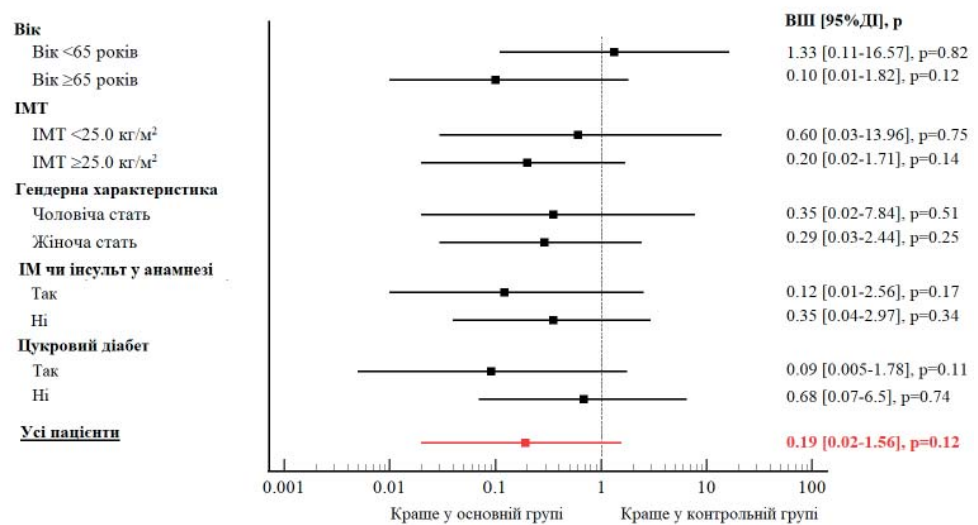
Параметр	Основна група (пацієнти, що одужали)	Контрольна група (пацієнти, що одужали)	р
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,6 [4,3–4,8]	4,7 [4,2–5,2]	0,68
Гемоглобін, г/л	138,0 [122,3–140,0]	134,0 [122,0–150,0]	0,58
Лейкоцити, $10^9/л$	8,5 [7,1–10,4]	7,4 [5,2–9,4]	0,12
Паличкоядерні нейтрофіли, %	4,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–5,0]	0,89
Сегментоядерні нейтрофіли, %	73,5 [67,5–81,5]	69,0 [60,3–78,8]	0,24
Лімфоцити, %	18,0 [11,5–24,5]	21,0 [12,3–30,0]	0,38
Тромбоцити, $10^9/л$	195,5 [153,0–262,0]	201,5 [159,0–257,5]	0,95
ШОЕ, мм/год	30,0 [28,0–36,0]	32,0 [20,0–40,0]	0,77
Глюкоза натще, ммоль/л	6,0 [5,6–12,2]	6,7 [5,6–9,4]	0,91

Табл. 5. Специфічні лабораторні параметри пацієнтів обох груп на момент виписки

Параметр	Основна група (пацієнти, що одужали)	Контрольна група (пацієнти, що одужали)	р
Феритин, нг/мл	391,0 [244,5–511,8]	347,5 [211,0–529,0]	0,58
sIL-2R, нг/мл	3,4 [2,6–4,2]	4,7 [3,3–6,8]	0,03
IL-6, пг/мл	5,6 [3,4–7,1]	9,0 [2,0–24,9]	0,36

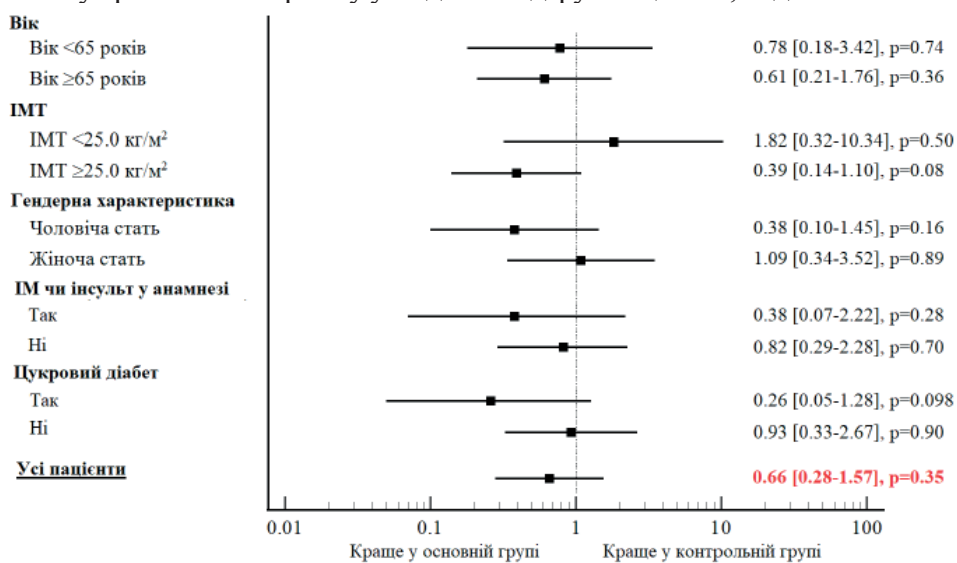
Примітка: sIL-2R – розчинні рецептори інтерлейкіну-2; IL-6 – інтерлейкін-6

Проведено аналіз по підгрупах пацієнтів наступних показників: розвиток важкого та критичного стану (мал. 5, 6), зниження сатурації киснем крові <93% (мал. 7), потреба у застосуванні кисневої терапії (мал. 8), внутрішньогоспітальна летальність (мал. 9).



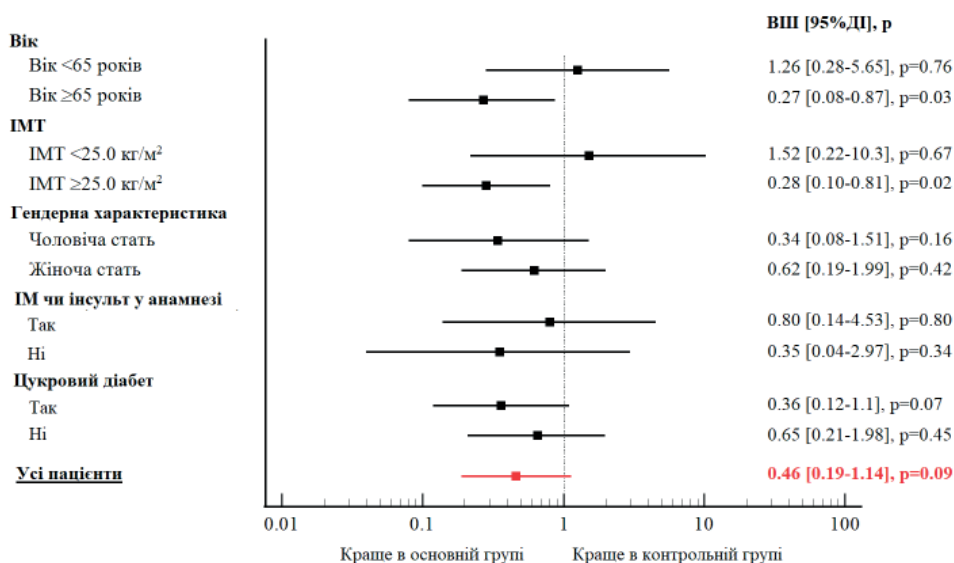
Мал. 5. Відношення шансів розвитку критичного перебігу COVID-19 в підгрупах пацієнтів основної та контрольної груп

Статини не показали статистично значимого позитивного ефекту щодо розвитку критичного перебігу у жодній з підгруп пацієнтів, поданих на мал. 5.



Мал. 6. Відношення шансів розвитку тяжкого/критичного перебігу COVID-19 в підгрупах пацієнтів основної та контрольної груп

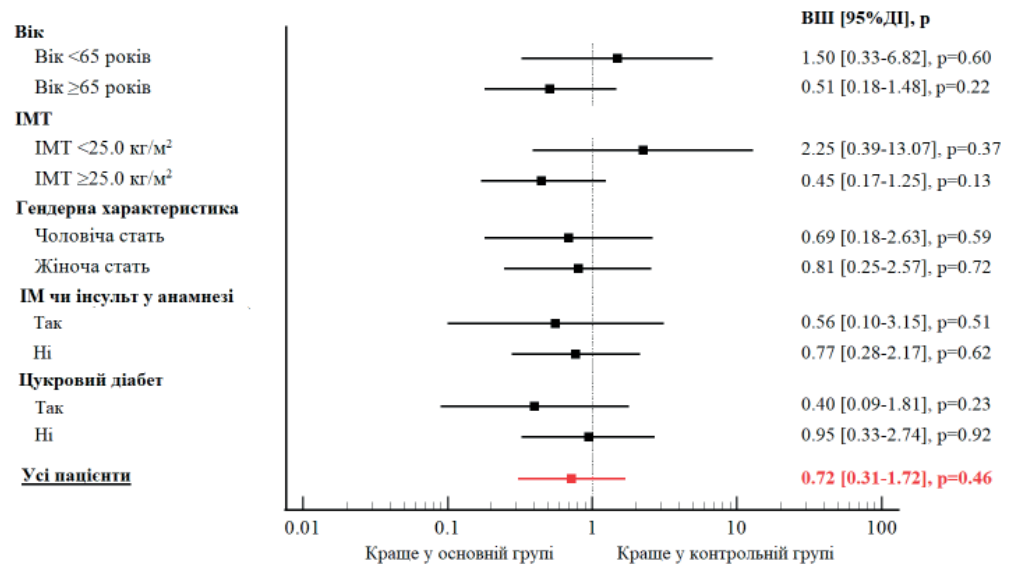
Спостерігалася певна тенденція до статистичної достовірності щодо меншої ймовірності тяжкого/критичного перебігу COVID-19 у пацієнтів основної групи з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² (p=0,08) та хворих на цукровий діабет (p=0,098).



Мал. 7. Відношення шансів зниження сатурації киснем крові до рівня <93% в підгрупах пацієнтів основної та контрольної груп

Також статини зменшували кількість хворих, у яких було зниження сатурації киснем крові до рівня <93% за весь час стаціонарного лікування з-поміж пацієнтів віком ≥ 65 років на 72,9% ($p=0,03$), а також у пацієнтів з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² на 71,7% ($p=0,02$). Тенденція до зменшення кількості хворих, у яких сатурація киснем крові знижувалася до рівня <93% за весь час стаціонарного лікування, була серед хворих на цукровий діабет основної групи ($p=0,07$).

Не встановлено статистично значимого позитивного ефекту статинів щодо виникнення потреби у кисневій терапії у жодній підгрупі пацієнтів поданих на мал. 8.

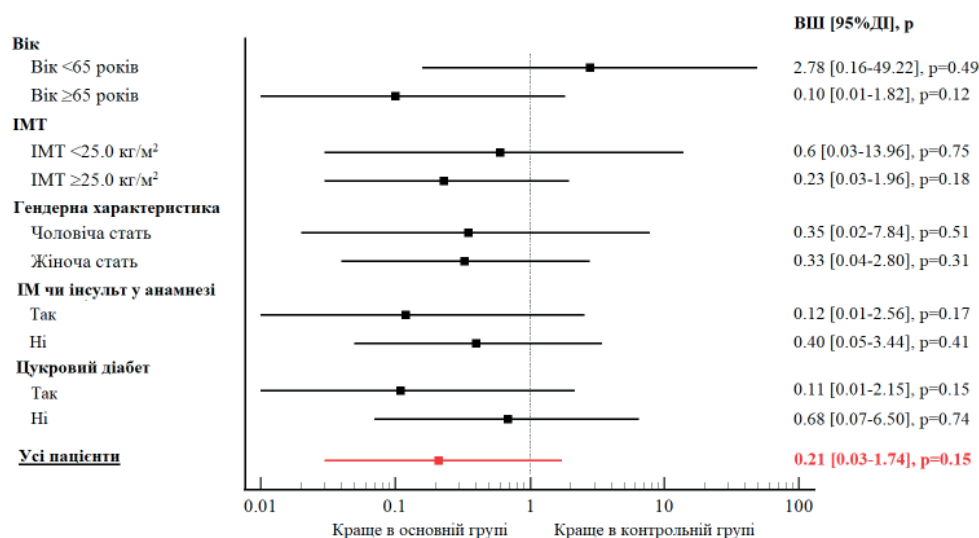


Мал. 8. Відношення шансів виникнення потреби у кисневій терапії в підгрупах пацієнтів основної та контрольної груп

Також статини не показали статистично значимого позитивного ефекту щодо летальності у жодній з підгруп пацієнтів, поданих на мал. 9.

Відповідно до результатів нашого дослідження рівень sIL-2R був нижчим у пацієнтів, які вживали статини. Встановлено, що рівень sIL-2R є підвищеним при таких захворюваннях легень як саркоїдоз, гіперсенситивний пневмоніт та ідіопатичний легеневий фіброз [18]. Рівень sIL-2R відображає активацію Т-лімфоцитів та корелює з тяжкістю клінічного перебігу таких захворювань як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, саркоїдоз [19]. Наявні дані, що sIL-2R є предиктором летального наслідку при COVID-19 [20]. Gatselis N.K. та ін. (2022 р.) встановили, що sIL-2R на момент госпіталізації та у процесі лікування відображає тяжкість COVID-19 та є предиктором тяжкої дихальної недостатності та летального наслідку [21]. Схожі дані отримали й Кауа Н. та ін. (2021 р.); встановлено

суттєвий зв'язок між рівнем sIL-2R та смертністю, а рівень sIL-2R на момент госпіталізації з подальшим моніторингом відображали тяжкість COVID-19 [22].



Мал. 9. Відношення шансів летального наслідку в підгрупах пацієнтів основної та контрольної груп

Незважаючи на те, що летальність пацієнтів, які вживали статини (3,4%), була нижчою, ніж у пацієнтів, які не вживали статини (14,3%) у нашому дослідженні статини не продемонстрували статистично значимого результату ($p=0,15$). Це ж стосується й розвитку тяжкого/критичного перебігу COVID-19, потреби у застосуванні кисневої терапії, СРАР, ШВЛ. Однак була певна тенденція до меншої ймовірності зниження сатурації киснем крові до рівня <93% ($p=0,09$).

Провівши аналіз по підгрупах пацієнтів, встановлено, що була деяка тенденція меншої ймовірності виникнення тяжкого/критичного перебігу COVID-19 у пацієнтів, які вживали статини, які мали ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² ($p=0,08$) чи цукровий діабет ($p=0,098$). Статини зменшували кількість пацієнтів, у яких було зниження сатурації киснем крові до рівня <93% за весь час стаціонарного лікування серед хворих віком ≥ 65 років ($p=0,03$), а також у хворих з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² ($p=0,02$). Тенденція до зменшення кількості пацієнтів, у яких сатурація киснем крові знижувалася до рівня <93% за весь час стаціонарного лікування, була й у хворих на цукровий діабет ($p=0,07$).

Схожі результати отримано й іншими дослідниками. Umakanthan S. та ін. (2021 р.) встановили зменшення смертності та показників системного запалення у пацієнтів, які вживали статини [23]. Ретроспективне дослі-

дження проведене італійськими вченими Gresco S. та ін. (2021 р.) показало, що у пацієнтів, які вживали статини, показники 100-денної смертності були нижчими при корекції на вік та коморбідні захворювання [24]. Wu K.-S. та ін. (2021 р.) встановили, що статини зменшували потребу в ШВЛ, а також показник смертності [25]. За даними мета-аналізу, проведеного науковцями Індонезії, статини знижували смертність пацієнтів з COVID-19 на 28% ($p=0,018$) [26].

Відповідно до даних мета-аналізу Vahedian-Azimi A. та ін. (2021 р.) статини зменшували смертність при COVID-19, якщо їх пацієнти приймали під час госпіталізації, і водночас вони не призводили до такого ефекту, якщо пацієнти їх приймали перед госпіталізацією [27]. Південнокорейські дослідники Lee S.W. та ін. (2021 р.) встановили, що вживання статинів асоціюється з нижчим ризиком тяжкого клінічного перебігу COVID-19 та меншою тривалістю перебування у стаціонарі [28]. Водночас дослідники зі США Choi D та ін. (2022 р.) встановили, що як низькоінтенсивна/помірноінтенсивна так і високоінтенсивна статинотерапія асоціюється зі зменшенням внутрішньогоспітальної смертності [29]. Kouhpeikar H. та ін. (2022 р.) зазначають, що статини знижують комбіновану кінцеву точку, до складу якої входять потреба в інкубації, лікування у відділенні інтенсивної терапії та смертність, тому ці ліки можуть бути ефективними у якості ад'ювантної терапії пацієнтів з COVID-19 [30].

Водночас статини виявилися неефективними щодо полегшення клінічного перебігу COVID-19 чи смертності у ряді досліджень. Зокрема, відповідно до дослідження проведеного Ayeh S.K. та ін. (2021 р.) статини не зменшують смертність, а їх вживання асоціюється з підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19 на 18% [31]. Також El-Solh A.A. та ін. (2022 р.) у своєму дослідженні не відмітили жодного ефекту статинотерапії на 30-денну смертність чи потребу в ШВЛ [32].

Висновки

У пацієнтів, які отримували статинотерапію, рівень sIL-2R на момент виписки був нижчим, а зниження сатурації киснем крові до рівня $<93\%$ за час госпіталізації зустрічалося рідше. Особливо значний позитивний ефект від застосування статинів спостерігався у пацієнтів віком ≥ 65 років, з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м², а також хворих на цукровий діабет.

Література

1. Коронавірус (COVID-19). [online] Доступний по: <https://news.google.com/covid19/map?hl=uk&mid=%2Fm%2F02j71&gl=UA&ceid=UA%3Auk> [Accessed 19 January 2023].
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on

COVID-19 - 3 March 2020. [online] Доступний по: <<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>> [Accessed 19 January 2023].

3. Riemersma KK, Haddock LA, Wilson NA, Minor N, Eickhoff J, Grogan BE, et al. Shedding of infectious SARS-CoV-2 despite vaccination. *PLoS Pathog.* 2022 Sep 30;18(9):e1010876. doi: 10.1371/journal.ppat.1010876.

4. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020 Aug;2(8):1069-76. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.

5. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec;21(1):855. doi:10.1186/s12879-021-06536-3.

6. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A et al. COVID-19 and comorbidities: Deteriorous impact on infected patients. *J Infect Public Health* 2020;13:1833–1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014.

7. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S et al. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med* 2020;132:749–55. doi:10.1080/00325481.2020.1786964.

8. Churruca M, Martínez-Besteiro E, Couñago F, Landete P. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *World J Radiol.* 2021;13(10):327-43. doi:10.4329/wjr.v13.i10.327.

9. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54-6.e1. doi:10.5694/mja2.50674.

10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2020;41(1):111-88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.

11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2021;52:e364–467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.

12. Collet J-P, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.

13. Kouhpeikar H, Khosravizade Tabasi H, Khazir Z et al. Statin use in COVID-19 hospitalized patients and outcomes: A retrospective study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:820260. doi:10.3389/fcvm.2022.820260.

14. Міністерство охорони здоров'я України. Державний експертний центр. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної

(спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Доступний по: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/384_2012ukrmd_ag.pdf> [Accessed 19 January 2023].

15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

16. Visseren LJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehac458.

17. Міністерство охорони здоров'я України. Державний експертний цент. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Доступний по: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf> [Accessed 19 January 2023].

18. Schimmelpennink MC, Quanjel M, Vorselaars A, Wiertz I, Veltkamp M, Van Moorsel C, et al. Value of serum soluble interleukin-2 receptor as a diagnostic and predictive biomarker in sarcoidosis. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Jul;14(7):749-756. doi: 10.1080/17476348.2020.1751614.

19. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm VASH, van Daele PLA, van Hagen PM, van Laar JAM, et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. Mogi M, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2022 Dec 20];14(10):e0223897. doi: 10.1371/journal.pone.0223897.

20. Jang HJ, Leem AY, Chung KS, Ahn JY, Jung JY, Kang Y, Park MS, Kim YS, Lee SH. Soluble IL-2R levels predict in-hospital mortality in COVID-19 patients with respiratory failure. *J Clin Med.* 2021;10:4242. doi: 10.3390/jcm10184242.

21. Gatselis NK, Lygoura V, Lyberopoulou A, Giannoulis G, Samakidou A, Vaiou A, et al. Soluble IL-2R Levels at Baseline Predict the Development of Severe Respiratory Failure and Mortality in COVID-19 Patients. *Viruses.* 2022 Apr 10;14(4):787. doi: 10.3390/v14040787.

22. Kaya H, Kaji M, Usuda D. Soluble interleukin-2 receptor levels on admission associated with mortality in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2021 Apr;105:522-524. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.011.

23. Umakanthan S, Senthil S, John S, Madhavan MK, Das J, Patil S, et al. The protective role of statins in COVID-19 patients: a retrospective observational study. *Transl Med Commun.* 2021;6(1):22. doi: 10.1186/s41231-021-00102-4.

24. Greco S, D'Amuri A, Giorgini E, Luciani F, Lopreiato M, Fortunato V, et

al. Role of Statins in Coronavirus-Related Disease (COVID-19): A Retrospective Cohort Study in Northern Italy. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021 Jul;28(4):355-364. doi: 10.1007/s40292-021-00452-y.

25. Wu KS, Lin PC, Chen YS, Pan TC, Tang PL. The use of statins was associated with reduced COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2021 Dec;53(1):874-884. doi: 10.1080/07853890.2021.

26. Zein AFMZ, Sulistiyana CS, Khasanah U, Wibowo A, Lim MA, Pranata R. Statin and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of pooled adjusted effect estimates from propensity-matched cohorts. Postgrad Med J. 2022 Jul;98(1161):503-508. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-140409.

27. Vahedian-Azimi A, Mohammadi SM, Banach M, Beni FH, Guest PC, Al-Rasadi K, et al. Improved COVID-19 Outcomes following Statin Therapy: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Biomed Res Int. 2021 Sep 23;2021:1901772. doi: 10.1155/2021/1901772.

28. Lee SW, Kim SY, Moon SY, Yoo IK, Yoo EG, et al. Statin Use and COVID-19 Infectivity and Severity in South Korea: Two Population-Based Nationwide Cohort Studies. JMIR Public Health Surveill. 2021 Oct 8;7(10):e29379. doi: 10.2196/29379.

29. Choi D, Chen Q, Goonewardena SN, Pacheco H, Mejia P, Smith RL, et al. Efficacy of Statin Therapy in Patients with Hospital Admission for COVID-19. Cardiovasc Drugs Ther. 2022 Dec;36(6):1165-1173. doi: 10.1007/s10557-021-07263-2.

30. Kouhpeikar H, Khosravizade Tabasi H, Khazir Z, Naghipour A, Mohammadi Moghadam H, Forouzanfar H, et al. Statin Use in COVID-19 Hospitalized Patients and Outcomes: A Retrospective Study. Front Cardiovasc Med. 2022 Feb 24;9:820260. doi: 10.3389/fcvm.2022.820260.

31. Ayeh SK, Abbey EJ, Khalifa BAA, Nudotor RD, Osei AD, Chidambaram V, et al. Statins use and COVID-19 outcomes in hospitalized patients. PLoS One. 2021 Sep 10;16(9):e0256899. doi: 10.1371/journal.pone.0256899.

32. El-Solh AA, Lawson Y, El-Solh DA. All-cause mortality in COVID-19 patients receiving statin therapy: analysis of veterans affairs database cohort study. Intern Emerg Med. 2022 Apr;17(3):685-694. doi: 10.1007/s11739-021-02848-z.

Стаття надійшла до редакційної колегії 15.11.2022 р.

**FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF COVID-19-
ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS RECEIVING STATINS****N. M. Seredyuk, O. Z. Skakun**

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Internal Medicine # 2 and Nursing
76000, Ivano-Frankivsk, Mazepa str., 114
Phone: +380502293269, e-mail: olexiy109921@ukr.net.*

Despite the vaccination and the use of specific monoclonal antibodies, COVID-19 is an important medical and social problem. Comorbidities, including hypertension, may worsen the clinical condition in COVID-19 patients. The aim of the study was to determine the features of the clinical course of COVID-19 in patients with hypertension treated with statins. The study includes 29 patients receiving statins in the addition to standard therapy (main group) and 77 patients who received only standard therapy (control group). The sIL-2R level was lower in patients of the main group (3.4 [2.6–4.2] ng/mL) than in patients of the control group (4.7 [3.3–6.8] ng/mL) ($p=0.03$). There was a tendency to lower frequency of desaturation to the level of $<93\%$ during all inpatient stay in patients of the main group (odds ratio = 0.46 [0.19–1.14], $p=0.09$). Subgroup analysis showed that statins reduced the number of patients who had a decrease in blood oxygen to $<93\%$ for inpatient stay among those with ≥ 65 years by 72.9% ($p=0.03$), as well as in patients with BMI ≥ 25.0 kg/m² by 71.7% ($p=0.02$). The tendency to reduce the probability of oxygen desaturation to the level of $<93\%$ for inpatient stay was in patients with the main group ($p=0.07$). Some tendency to reduce the likelihood of a severe/critical course of the COVID-19 was observed in patients of the main group with BMI ≥ 25.0 kg/m² ($p=0.08$) and patients with diabetes mellitus ($p=0.098$). Thus, statins improved the clinical condition of the COVID-19 patients, and especially a significant positive effect on the use of statins was observed in patients aged ≥ 65 years, with BMI ≥ 25.0 kg/m² and in patients with diabetes mellitus.

Key words: COVID-19, coronavirus disease, statins, hypertension.

**ПОЛІПШЕННЯ ВИКОРСТАННЯ МІОКАРДІАЛЬНИХ
ЦИТОПРОТЕКТОРІВ В ЯКОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ
ПАЦІЄНТІВ З ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ СЕРЦЕВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ В РАННЬОМУ ТА ПІЗНЬОМУ
ПОСТІНФАРКТНОМУ ПЕРІОДІ**

Х. В. Левандовська

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2;
тел. (0342)533295, e-mail: levandovska87@ukr.net*

Серцева недостатність (СН) являється дуже частою, «епідемічною» хворобою цілого світу, яка лягає тяжким тягарем та чинить постійний тиск на систему охорони здоров'я зі значною смертністю, захворюваністю та необхідністю в частих повторних госпіталізаціях.

Декомпенсована СН лишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології. У пацієнтів з хронічною СН IV функціонального класу смертність протягом півроку досягає 44 %. Так, після перенесеного епізоду декомпенсації кровообігу протягом наступних 6 місяців повторно зазнають госпіталізації до 50 % таких пацієнтів, а смертність таких хворих досягає 50% протягом найближчого року. З огляду на те, що рівень захворюваності на СН та її декомпенсацію постійно росте, вона залишається серйозною проблемою для національної системи здоров'я. Для поліпшення цієї ситуації необхідне вдосконалення диспансерного нагляду та прогнозування перебігу хвороби, від чого можуть залежати інтенсивність спостереження, тактика та, певною мірою, акценти стратегії лікування. Тому, питання покращення функціонального стану таких пацієнтів, якості життя та виживання є актуальним.

Метою роботи є визначення нових фармакодинамічних ефектів препаратів аргініну та янтарної кислоти та їхній вплив на показники відновного періоду після інфаркту міокарда, ускладненого декомпенсованою СН.

У всіх хворих після перенесеного ІМ, ускладненого декомпенсованою СН спостерігали позитивну динаміку щодо зменшення частоти виникнення клінічних ознак декомпенсації СН.

Так, у всіх групах обстежених, як через 1 міс, так і через 2 міс лікування констатована позитивна динаміка на зменшення випадків загальної слабкості, скарг на зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення часу на відновлення після нього.

Про посилення скоротливої здатності ЛШ свідчило зменшення відсотка хворих з протодіастолічним ритмом галопу та послабленням серцевих тонів.

При застосуванні препаратів аргініну та янтарної кислоти на фоні стандартної терапії вказані ознаки зустрічали відповідно у 13 (86,7 %) і 12 (80,0 %) на початку лікування, у 4 (26,7 %) та 5 (33,3 %) через 1 міс терапії і у 1 (6,7 %) та 3 (20,0%) після 2 міс лікування.

Про позитивний клінічний ефект свідчить і зменшення випадків олігурії та анасарки.

Застосування досліджуваних схем лікування чинило сприятливий вплив на покращення систолічної функції ЛШ, що свідчить про здатність досліджуваних лікарських препаратів нормалізувати показники серцевої гемодинаміки.

Використання у хворих після перенесеного ІМ, ускладненого декомпенсованою СН, янтарної кислоти та препаратів аргініну дозволяє забезпечити корекцію ряду клініко-патогенетичних ланок захворювання, що, в цілому, сприяє підвищенню ефективності лікування даного контингенту хворих.

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарда, декомпенсована серцева недостатність, постінфарктний період, янтарна кислота, препарати аргініну.*

Вступ

Серцево-судинні захворювання, особливо ішемічна хвороба серця (ІХС), є головною причиною смерті та інвалідності у всьому світі [11, 24].

За останні кілька десятиліть прогрес у фармакологічному, катетерному та хірургічному лікуванні гострого інфаркта міокарда (ІМ) значно покращив прогноз для даних пацієнтів. Однак хворі з великою зоною некрозу або ті, хто не отримує своєчасної реваскуляризації, залишаються в групі ризику ускладнень в постінфарктному періоді [17].

СН являється серйозною глобальною проблемою системи охорони здоров'я та економічним тягарем, являється домінуючою причиною серцево-судинної захворюваності та смертності [15].

Діагноз СН визначають близько у 26 млн людей у всьому світі (включаючи 5,7 млн та 3,4 млн людей у США та Європі відповідно) [14].

Клінічний результат СН залишається низьким з п'ятирічним рівнем виживання близько 50 % не залежно від фенотипу СН, що повністю відповідає очікуваному виживанню при діагнозі неметастатичного раку [23].

За останні 50 років розвитку інноваційних медичних технологій в діагностиці, прогнозуванні та лікуванні гострого ІМ, включаючи електрокардіографію, інтенсивну терапію серцево-судинних захворювань, коронарну ангіографію, використання високочутливого імуноферментного аналізу, відіграло значну роль у зменшенні появи ускладнень в постінфарктному періоді [21].

До факторів, що сприяють розвитку та декомпенсації СН після

перенесеного ІМ належать ураження міокарда та ділянки некрозу, механічні ускладнення, такі як розрив папілярних м'язів, дефект міжшлуночкової перегородки [10].

Поява декомпенсованої СН у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда коливається у різноманітних дослідженнях від 14 % до 36 % [12]. У реєстрі GRACE серед 13707 пацієнтів з гострим коронарним синдромом 13% пацієнтів мали ознаки СН згідно класифікації Killip при поступленні до стаціонару та у 5,6 % випадків даний синдром розвинувся під час госпіталізації [20].

Частота виникнення декомпенсації СН в постінфарктному періоді очікувано зростатиме в майбутньому через старіння населення та збільшення частки пацієнтів, які виживають від ускладнень ІХС завдяки сучасному лікуванню [22]. Стає можливим той факт, що в найближчі 20-30 років розповсюдження СН збільшиться на 40-60 % [5].

Попри застосування сучасних медикаментозних засобів лікування, що довели свою ефективність з погляду впливу на клінічний перебіг синдрому хронічної СН у великих рандомізованих дослідженнях (CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, SOLVD, EMPHASIS-HF та ін.) тривалість життя з систолічною дисфункцією ЛШ, що розвинулась при СН, залишається вельми обмеженою [3].

Розкриття патогенетичних ланок з нових теоретичних позицій і виявлення нетрадиційних факторів ризику СН, які впливають на клінічну картину та її прогноз, стимулює пошук нових ефективних напрямків в кардіології, які стосуються ранньої діагностики, профілактики та лікування декомпенсації серця [19].

В основі декомпенсації СН лежить каскад патологічних реакцій за участі багатьох механізмів взаємодії – таких, як гемодинамічна перегрузка, венозний застій, запалення, дисфункція нирок, ендотеліальна дисфункція, окислювальний стрес та його вплив на ремоделювання серця та стінку судин [9, 16].

Обговорена міжнародними стандартами фармакотерапія пацієнтів СН направлена на пом'якшення чи усунення клінічних симптомів декомпенсації, покращення якості та збільшення тривалості життя таких пацієнтів несе в собі довготривалий прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) чи сартанів при непереносимості останніх, бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, діуретиків, а також в певних клінічних ситуаціях івабрадину та дигоксину [13].

У комплексне лікування даного контингенту хворих є доцільним використання метаболічних препаратів, які покращують ефективність утилізації кисню міокардом в умовах ішемії [18]. Перевагою даних препаратів є здатність підсилувати енергозберігальну та енергосинтезувальну функції

клітин, не впливаючи на центральну гемодинаміку, і таким чином захищати кардіоміоцити [8]. Основною функцією кардіопротекторів є усунення шкідливого впливу активних форм кисню та заобігання окисненню білкових молекул до дисульфідних сполук [7].

Привертають увагу янтарна кислота, яка в умовах ішемії, зниженого кровотоку, сприяє структурно-функціональній організації мембран кардіоміоцитів, стимулює активність мембранних ферментів – аденілатциклази, ацетилхолінестерази [6]. Оскільки ендотеліальна дисфункція є одним з ключових механізмів розвитку та прогресування СН застосування препаратів L-аргініну є виправданим, адже така терапія зменшує дефіцит оксиду азоту (NO), що в свою чергу покращує стан ендотелію судин [1].

Метароботи – визначення нових фармакодинамічних ефектів препаратів аргініну та янтарної кислоти та їхній вплив на показники відновного періоду після інфаркту міокарда, ускладненого декомпенсованою СН.

Постановка проблеми

При постійному рості, розповсюдженості та захворюваності СН на сьогоднішній день становить епідемічну проблему, яка супроводжується наступними медичними, соціальними та економічними наслідками [2].

Основною метою сучасного лікування СН та її декомпенсації в ранньому та пізньому постінфарктному періоді є пошук засобів, які б усували дефіцит енергії, різноманітні електрофізіологічні, судинні, гемодинамічні ефекти ведуть до ще більшої нейрогуморальної активації, активації цитокінів, розвитку імунного запалення, порушення фібринолізу та ще більшому пошкодженні кардіоміоцитів та міжклітинного простору [4].

Методика проведення досліджень

Було обстежено 120 хворих з декомпенсованою ХСН II А-Б стадії за класифікацією ВХ Василенка та МД Стражеска III-IV ФК (за NYHA) (60 хворих з перенесеним Q-QS ІМ та 60 хворих з перенесеним не-Q ІМ). Вивчали клініко-патогенетичні механізми розвитку декомпенсованої СН у постінфарктному періоді та вплив вибраних препаратів на перебіг захворювання. Хворі з перенесеним Q-QS ІМ, ускладненим декомпенсованою СН були поділені на групи: I група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, які отримували стандартну терапію (СТ) відповідно до протоколів МОЗ України, (бета-блокатори, інгібітори-АПФ, подвійна антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота+клопідогрель), нітрати, статини) (n=15); II група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, яким у комплекс лікування, окрім СТ, додавали янтарну кислоту 100 мг внутрішньовенно шляхом краплинної інфузії 3 рази на добу (5 діб), внутрішньом'язово 100 мг 3 рази на добу (з 6 по 14 добу) із переходом на прийом препарату внутрішньо 100 мг

(1 капсула) 3 рази на добу з 15-ї доби лікування до 2 міс. (n=15); III група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, яким на фоні СТ призначали L-аргінін 100 мл внутрішньовенно краплинно 1 раз на добу протягом перших 10 діб із переходом на внутрішній прийом 5 мл (одна мірна ложка) 3 рази на добу з 11-ї доби лікування до двох міс (n=15); IV група – хворі з перенесеним Q-QS ІМ, які отримували лікування комбінацією препаратів СТ, L-аргінін та янтарної кислоти за запропонованою схемою (n=15).

60 хворих з не-Q ІМ були розподілені в 4 аналогічні групи.

Досліджені групи були однорідними за віком, статтю, важкістю перебігу захворювання, тривалістю постінфарктного періоду, наявністю клінічних проявів декомпенсації.

Хворих спостерігали на перший день після госпіталізації, через 1 та 2 міс. після проведеного лікування.

Був проведений детальний аналіз клінічних, електрокардіологічних, ехокардіологічних показників та їх змін, які спостерігалися після отриманого хворими лікування.

Клінічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів на підставі збору анамнезу, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментального дослідження: загальноклінічних аналізів, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки.

Клінічна оцінка об'єктивного стану хворих проводилась з вивченням показників діяльності та скоротливої здатності серця, рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску, результатів фізикального обстеження (ортопное, ритм галопу), симптомів серцевої астми, застійних явищ в легенях, ознак периферичних набряків.

Стан коронарного кровообігу та ритму серця оцінювали в ході електрокардіологічного обстеження в 12 стандартних відведеннях із записом не менше 4 серцевих комплексів PQRS, при швидкості руху стрічки 50 мм/с, з детальним вивченням загального числа, тривалості ішемічних епізодів, змін біоелектричної активності серця та ознак гіпертрофії лівого шлуночка за допомогою приладу Cardiofax (Electrocardiograph, ECG8820G, Німеччина).

Показники серцевої гемодинаміки були вивчені за допомогою ехокардіологічного методу, що дало змогу отримати інформацію щодо структурно-анатомічного стану серця (клапанний апарат, розміри і геометрія камер серця, маса міокарда, внутрішньосерцеві шунти, наявність аневризми, стан перикарда) та функціональних характеристик (систолічна і діастолічна функція шлуночків, регіонарна скоротливість ЛШ, функція клапанів, тиск у легеневій артерії) за допомогою ехокардіографу «Aplio 400» (Canon) з секторальними датчиками 2,5 і 3,5 МГц в М- та В-режимах по стандартній методиці.

Виклад основного матеріалу

Аналізуючи динаміку суб'єктивних клінічних ознак у хворих з декомпенсованою СН після перенесеного ІМ під впливом проведеного лікування виявлено зменшення клінічних проявів декомпенсації СН (табл. 1).

У всіх хворих після перенесеного ІМ, ускладненого декомпенсованою СН спостерігали позитивну динаміку щодо зменшення частоти виникнення клінічних ознак декомпенсації СН.

Так, у всіх групах обстежених, як через 1 міс, так і через 2 міс лікування констатована позитивна динаміка на зменшення випадків загальної слабкості, скарг на зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення часу на відновлення після нього.

Загальну слабкість через 2 міс терапії спостерігали менш, ніж у половини хворих, які отримували стандартне лікування – у 6 (40,0%), 4 (26,7%) – хворих, що лікувались янтарною кислотою, 5 (33,3%) – препаратами аргініну, і лише у 1 (6,7%) хворих, в лікуванні яких застосовували поєднання янтарної кислоти та препаратів аргініну на фоні СТ.

У всіх обстежуваних групах в процесі лікування спостерігали позитивну динаміку стосовно зменшення задишки, а особливо пароксизмальної нічної задишки.

Так, до лікування дана ознака спостерігалась у 12 (80,0 %) пацієнтів, лікованих стандартною терапією та у 9 (60,0 %) після 2 міс терапії, у 13 (86,7 %) хворих до лікування янтарною кислотою та у 4 (26,7 %) після 2 міс терапії, даний симптом спостерігався в 14 (93,3 %) хворих до лікування препаратами аргініну та у 5 (33,3 %) після лікування, у пацієнтів, лікованих поєднанням янтарної кислоти та препаратів аргініну – 14 (93,3 %) обстежених до початку терапії та 1 (6,7 %) після 2 місяців лікування.

При цьому з об'єктивних ознак констатовано зменшення відсотку хворих із ціанозом і набряком гомілок.

Зменшились і ознаки респіраторного синдрому у вигляді ортопноє, наявності крепітації та серцевої астми.

Про посилення скоротливої здатності ЛШ свідчило зменшення відсотка хворих з протодіастолічним ритмом галопу та послабленням серцевих тонів.

Так, при застосуванні препаратів аргініну та янтарної кислоти на фоні стандартної терапії вказані ознаки зустрічали відповідно у 13 (86,7 %) і 12 (80,0 %) на початку лікування, у 4 (26,7 %) та 5 (33,3 %) через 1 міс терапії і у 1 (6,7 %) та 3 (20,0%) після 2 міс лікування.

Про позитивний клінічний ефект свідчить і зменшення випадків олігурії та анасарки.

Такий клінічний симптом, як олігурія був наявний у 8 (53,3%) та 6 (40,0%) обстежених після 1 та 2 міс лікування стандартними лікарськими

засобами, у 6 (40,0%) і 4 (26,7%) хворих, що лікувались янтарною кислотою, у 7 (76,7%) та 5 (46,7%) пацієнтів, яким було запропоновано лікування препаратами аргініну та у 5 (46,7%) та 3 (20,0%) осіб, де СТ була доповнена комбінацією янтарної кислоти та препаратами аргініну.

Анасарка спостерігалась у 5 (46,7%) хворих після 2 міс СТ, у 3 (20,0%) осіб при використанні янтарної кислоти, у 4 (26,7%) пацієнтів при застосуванні препаратів аргініну та у 1 (6,7%) обстеженого при комбінації зазначених препаратів та СТ.

Після лікування хворих з не-Q ІМ спостерігали за зниженням клінічних проявів декомпенсованої СН.

Таким чином, у чотирьох групах обстежених протягом першого та другого міс лікування спостерігалось достовірне зменшення клінічних випадків синдрому декомпенсації.

Особливо хороші результати отримано у групі хворих, де поряд із СТ пацієнти отримували янтарну кислоту та препарати аргініну.

Визначено, що зниження толерантності до фізичних навантажень та збільшення часу на відновлення після них у таких пацієнтів виникали у 73,3% до лікування, 13,3% після 1 міс терапії та 6,7% після 2 міс.

У групі осіб, які отримували стандартну терапію, такі симптоми, як задишка та пароксизмальна нічна задишка були у 80,0% випадків до лікування та у 60,0% після 2 міс.

У групі хворих, яким на фоні стандартної терапії призначали янтарну кислоту дані ознаки спостерігались в 93,3% та 86,7% пацієнтів до лікування та у 20,0% та 13,3% після його завершення.

Результати аналізу ЕКГ-обстеження в хворих відображено в табл. 2.

У більшості хворих на початку контрольованого лікування мали місце ознаки гіпертрофії ЛШ у поєднанні із зниженою біоелектричною активністю.

Згідно з даними таблиці 2 у хворих I групи, які отримували СТ такі ознаки мали місце у 93,3% до лікування та 66,7% після 2 міс лікування, в групі лікованих янтарною кислотою – у 86,7% та 100,0% випадків до початку терапії та у 76,7% обстежених після неї, у III групі пацієнтів – у 73,3% та 80,0% пацієнтів на початку терапії та у 53,3% хворих після неї та у групі, де поряд зі стандартною схемою лікування застосовано янтарну кислоту та препарати аргініну дані електрокардіографічні ознаки були у 80,0% та у 86,7% осіб до терапії та у 33,3% та 26,7% обстежених після 2 міс використання запропонованих препаратів.

Застосована терапія сприяла зменшенню випадків синусової тахікардії в аналогічних закономірностях.

Відзначено позитивний вплив досліджуваних препаратів на динаміку порушень ритму серця у пацієнтів з декомпенсованою СН після перенесеного Q-QS ІМ.

Так, кількість ШЕ та СВЕ, в осіб, які на тлі стандартної терапії отримували янтарну кислоту та препарати аргініну становила до лікування 53,3 % та 40,0 %, а наприкінці двомісячного курсу терапії екстрасистол не виявлено у жодному випадку.

Необхідно відзначити, що у пацієнтів IV групи, які отримували СТ та янтарну кислоту і препарати аргініну спостерігалась найпозитивніша динаміка щодо зменшення кількості як порушень ритму серця так і його провідності.

У процесі лікування хворих з перенесеним не-Q ІМ відмічали позитивну динаміку ряду ознак ЕКГ, зокрема таких як зниження біоелектричної активності серця та гіпертрофії ЛШ.

Зокрема, біоелектрична активність міокарда мала чітку закономірність до зниження через 1 місяць і, особливо, 2 місяці лікування.

Так, зокрема, дана ознака спостерігалась у 11 (73,3 %) пацієнтів у IV групи до початку лікування та у 3 (20,0 %) та у 2 (13,3 %) після 1 та 2 міс проведеної терапії.

У той же час, якщо відсоток хворих з наявним зниженням біоелектричної активності серця у групі стандартної терапії зменшився з 93,3 % до 80,0 %, при використанні янтарної кислоти – з 100,0 % до 76,7 %, при застосуванні препаратів аргініну – з 80,0 % до 53,3%, то в групі поєднаного застосування янтарної кислоти та препаратів аргініну – з 86,7% до 26,7%, тобто майже у 2/3 обстежених хворих цієї групи констатована позитивна динаміка.

Порушення ритму у вигляді шлуночкової та надшлуночкової екстрасистолії у групі хворих, де пацієнти були ліковані янтарною кислотою та препаратами аргініну були наявні у 53,3 % та 40,0 % осіб до лікування, у 20,0 % та 13,3 % пацієнтів після 1 місяця терапії та були відсутніми на другому місяці курації. Застосовані схеми лікування сприяли і зменшенню випадків порушень провідності в обстежених хворих, які були відсутніми після 1 місяця лікування у пацієнтів, лікованих досліджуваними препаратами.

Таблиця 1. Динаміка клінічних ознак в процесі лікування хворих з перенесеним Q ІМ та декомпенсованою СН

Група хворих	Стандартне лікування (n=15)			Стандартне лікування + янтарна кислота (n=15)			Стандартне лікування + препарат аргініну (n=15)			Стандартне лікування + янтарна кислота + препарати аргініну (n=15)		
	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс	До лікування	1 міс	2 міс
Скарги	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Загальна слабкість	14 (93,3%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	14 (93,3%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	13 (86,7%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	12 (80,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Зниження толерантності до фізичних навантажень	12 (80,0%)	10 (66,7%)	8 (53,3%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)	12 (80,0%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	13 (86,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)
Збільшення часу для відновлення після фізичного навантаження	13 (86,7%)	11 (73,3%)	9 (60,0%)	14 (93,3%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	14 (93,3%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)	14 (93,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
Задихка:	14 (93,3%)	11 (73,3%)	10 (66,7%)	15 (100,0%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	3 (20,0%)	15 (100,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)
при незначному фізичному навантаженні	4 (26,7%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	-	5 (33,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)
при значному фізичному навантаженні	4 (26,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	-
в спокої	6 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	9 (60,0%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	7 (46,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	7 (46,7%)	1 (6,7%)	-
Пароксизмальна нічна задихка	12 (80,0%)	10 (66,7%)	9 (60,0%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	14 (93,3%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	14 (93,3%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)
Ціаноз	14 (93,3%)	12 (80,0%)	10 (66,7%)	12 (80,0%)	5 (33,3%)	3 (20,0%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	14 (93,30%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)

Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Набряки нижніх кін- цвок:	13 (86,7%)	12 (80,0%) p>0,05	10 (66,7%) p>0,05	14 (93,3%)	5 (33,3%) p>0,05	3 (20,0%) p<0,05	15 (100,0%)	7 (76,7%) p>0,05	5 (33,3%) p>0,05	15 (100,0%)	3 (20,0%) p<0,05	2 (13,3%) p<0,05
непостійні	6 (40,0%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) p>0,05	1 (6,7%) p>0,05	4 (26,7%)	3 (20,0%) p>0,05	2 (13,3%) p>0,05	4 (26,7%)	1 (6,7%) p>0,05	-
постійні	7 (76,7%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	3 (20,0%) p>0,05	2 (13,3%)	11 (73,3%)	4 (26,7%) p>0,05	3 (20,0%)	11 (73,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%) p>0,05
Ортопноє	13 (86,7%)	9 (60,0%)	6 (40,0%)	12 (80,0%)	5 (33,3%) p>0,05	3 (20,0%) p>0,05	14 (93,3%)	7 (76,7%) p>0,05	4 (26,7%) p>0,05	11 (73,3%)	4 (26,7%)	2 (13,3%) p>0,05
Серцева астма	12 (80,0%)	10 (66,7%)	9 (60,0%)	12 (80,0%)	6 (40,0%) p>0,05	4 (26,7%)	13 (86,7%)	7 (76,7%) p>0,05	5 (33,3%) p>0,05	12 (80,0%)	3 (20,0%) p>0,05	1 (6,7%) p<0,05
Крепгація	10 (66,67%)	7 (46,7%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	5 (33,3%)	3 (20,0%)	10 (66,7%)	6 (40,0%) p>0,05	4 (26,7%) p>0,05	10 (66,7%)	4 (26,7%) p>0,05	2 (13,3%) p>0,05
Протодастолічний ритм галопу	12 (80,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	11 (73,3%)	6 (40,0%) p>0,05	3 (20,0%) p>0,05	12 (80,0%)	7 (76,7%) p>0,05	4 (26,7%) p>0,05	13 (86,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%) p>0,05
Ослаблення серцевих тонів	13 (86,7%)	9 (60,0%)	7 (46,7%)	12 (80,0%)	7 (46,7%) p>0,05	5 (46,7%) p>0,05	12 (80,0%)	8 (53,3%) p>0,05	6 (40,0%) p>0,05	12 (80,0%)	5 (33,3%) p>0,05	3 (20,0%) p>0,05
Зникнення акцент II тону над аортою	9 (60,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	10 (66,7%)	7 (46,7%) p>0,05	5 (46,7%) p>0,05	10 (66,7%)	7 (76,7%) p>0,05	6 (40,0%) p>0,05	11 (73,33%)	4 (26,7%) p>0,05	2 (13,3%) p>0,05
Систолічний шум на верхівці	5 (33,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)	4 (26,7%) p>0,05	2 (13,3%) p>0,05	6 (40,0%)	5 (33,3%) p>0,05	3 (20,0%) p>0,05	6 (40,0%)	3 (20,0%) p>0,05	1 (6,7%) p<0,05

Продовження табл. 4.1

І	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Олгурия	12 (80,0%)	8 (53,3%)	6 (40,0%)	13 (86,7%)	6 (40,0%) p>0,05	4 (26,7%) p>0,05	12 (80,0%)	7 (76,7%) p>0,05	5 (46,7%) p>0,05	11 (73,3%)	5 (33,3%) p>0,05	3 (20,0%)
Анасарка	11 (73,3%)	7 (76,7%)	5 (46,7%)	12 (80,0%)	5 (46,7%) p>0,05	3 (20,0%) p>0,05	12 (80,0%)	6 (40,0%) p>0,05	4 (26,7%) p>0,05	11 (73,3%)	3 (20,0%) p>0,05	1 (6,7%) p>0,05

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2. р – вірогідність змін стосовно показників норми, вірогідність різниці з показниками до лікування.

Динаміка показників ЕКГ в процесі лікування хворих з перенесеним Q ІМ та декомпенсованою СН

Показник, од. виміру	Стандартне лікування (n=15)				Стандартне лікування + янтарна кислота (n=15)				Стандартне лікування + препарати аргініну (n=15)				Стандартне лікування + янтарна кислота + препарати аргініну (n=15)			
	1 міс		2 міс		1 міс		2 міс		1 міс		2 міс		1 міс		2 міс	
	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування	До лікування
Гіпертрофія лівого шлуночка	14 (93,3%)	12 (80,0%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)	10 (66,7%)	6 (40,0%)	11 (73,3%)	6 (40,0%)	9 (60,0%)	7 (46,7%)	12 (80,0%)	7 (46,7%)	12 (80,0%)	7 (46,7%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)
Зниження біоелектричної активності серця	14 (93,3%)	11 (73,3%)	9 (80,0%)	9 (80,0%)	9 (80,0%)	7 (76,7%)	15 (100%)	7 (76,7%)	9 (80,0%)	7 (76,7%)	12 (80,0%)	10 (66,7%)	13 (86,7%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)
Синусова тахікардія	7 (76,7%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	-
Шлуночкова екстрасистоля	10 (66,7%)	9 (60,0%)	7 (76,7%)	7 (76,7%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)	11 (73,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	12 (80,0%)	6 (40,0%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)	-	-
Надшлуночкова екстрасистоля	7 (76,7%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	5 (33,3%)	7 (76,7%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	2 (13,3%)	-	-
Порушення провідності	7 (76,7%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	9 (60,0%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	8 (53,3%)	5 (33,3%)	8 (53,3%)	1 (6,7%)	-	-

Примітки: 1. У дужках вказаний відсоток до загальної кількості осіб в групі. 2. p – вірогідність змін стосовно показників норми, вірогідність різниці з показниками до лікування.

Висновки

На основі встановлення нових фармакологічних ефектів янтарної кислоти та препаратів аргініну було розроблено спосіб їхнього диференційованого застосування у хворих на ІМ із метою попередження виникнення та лікування декомпенсованої СН.

Застосування досліджуваних схем лікування чинило сприятливий вплив на покращення систолічної функції ЛШ, що свідчить про здатність досліджуваних лікарських препаратів нормалізувати показники серцевої гемодинаміки.

Використання у хворих після перенесеного ІМ, ускладненого декомпенсованою СН, янтарної кислоти та препаратів аргініну дозволяє забезпечити корекцію ряду клініко-патогенетичних ланок захворювання, що, в цілому, сприяє підвищенню ефективності лікування даного контингенту хворих.

Література

1. Волошина Л.О. Оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику / Л. О. Волошина // Український терапевтичний журнал. – №4. – 2016. – 63-70.
2. Волошина Л. О. Оцінка ефективності застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих з остеоартрозом з високим рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику / Л.О. Волошина // Український терапевтичний журнал. – №4. – 2016. – 63-70.
3. Гавриленко Т. І., Воронков Л. Г. Особливості проявлення аутоімунних реакцій у хворих з хронічною серцевою недостатністю на етапі інсулінорезистентності / Т. І. Гавриленко, Л. Г. Воронков // Імунологія та алергологія: наука та практика – №1 – 2015. – 35-43.
4. Загородна П.С., Громович А.В., Одинець МО. Кардіопротекція завдяки біологічним ефектам L-аргініну – місце комбінованих препаратів / П. С. Загородна, А. В. Громович // Ліки України. – №7 (193). – 2015. – 36-40.
5. Мухамедова М. Г., Юсупов А. М. Патогенетчна роль системи оксида азота і його метаболітів в розвитку і прогнозуванні хронічної серцевої недостатності. / М. Г. Мухамедова, А. М. Юсупов // Буковинський медичний вісник. – № 22(3,87). – 2018. – 50-59.
6. Нетяженко В. З., Нетяженко Н. В., Мальчевська Т. Й. Цитопротекція міокарда в лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця. / В. З. Нетяженко, Н. В. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Медицина невідкладних станів. – № 5 (68). – 2015. – 70-80.
7. Стрільчук Л. Кардіопротекція при ішемічній хворобі серця: застосування краталу. / Л. Стрільчук // Здоров'я України. – № 23 (396). – 2016. – 35.

8. Ташук В. К., Полянська О. С. Кардіопротекція у хворих зі стабільною стенокардією: аналіз цифрової обробки кардіограми. / В. К. Ташук, О. С. Полянська // Український кардіологічний журнал. – № 5. – 2018. – 39–44.
9. Ткаченко В. І. Кардіометаболічна терапія при серцево-судинних захворюваннях: роль калію та магнію. / В. І. Ткаченко // Ліки України. – № 17 (193). – 2015. – 14-18.
10. Abdu F. A., Mohammed, A. Q., Liu L., Xu Y., Che W. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) / F. A. Abdu, A. Q. Mohammed, L. Liu, Y. Xu, W. Che // A review of the current position. *Cardiology*. – № 1. – 2020. – 10.
11. Arora S., Stouffer G. A., Kucharska-Newton A. M., Qamar A., Vaduganathan M., Pandey A., Caughey M. C. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. / S. Arora, G. A. Stouffer, A. M. Kucharska-Newton, A. Qamar, M. Vaduganathan, A. Pandey, M. C. Caughey // *Circulation*. – № 139(8). – 2019. – 1047–1056.
12. Bahit M. C, Kochar A., Granger C. B. Post-myocardial infarction heart failure. / M. C. Bahit, A. Kochar, C. B. Granger // *JACC: Heart Failure*. – № 6(3). – 2018. – 179–186.
13. Braunwald E. Another step toward personalized care of patients with heart failure / E. Braunwald // *Eur J Heart Fail*. – № 17. – 2015. – 988-90.
14. Berezin A. E., Berezin, A. A. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers. / A. E. Berezin, A. A. Berezin // *Disease Markers*. – №1. – 2020 – 21.
15. Carter H. E., Schofield D., Shrestha R. Productivity costs of cardiovascular disease mortality across disease types and socioeconomic groups. / H. E. Carter, D. Schofield, R. Shrestha // *Open Heart*. – № 6 – e000939, 2019.
16. Chaudhry S. P, Stewart G. C. Advanced heart failure: prevalence, natural history, and prognosis / S. P. Chaudhry, G. S. Stewart // *Heart Fail Clin*. – № 12 (3). – 2016. – 323-33.
17. Damluji A. A, van Diepen S, Katz J. N., Menon V, Tamis-Holland J. E, Bakitas M. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the american heart association / A. A. Damluji, S. van Diepen, J. N. Katz, V. Menon, J. E. Tamis-Holland, M. Bakitas // *Circulation*. – № 13. – 2021. – 144(2).
18. Felker G.M., Butler J, Collins S. P., Cotter G, Davison B. A., Ezekowitz J. A. Heart failure therapeutics on the basis of a biased ligand of the angiotensin-2 type 1 receptor: rationale and design of the BLAST-AHF Study (Biased Ligand of the Angiotenzyn-2 type 1 receptor / G. M. Felker, J. Butler, S. P. Collins, G. Cotter, B. A. Davison, J. A. Ezekowitz // *JAAC: Heart Failure*. – №3 (3). – 2015. – 193-201.
19. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during

inflammatory diseases / B. Griesenauer, S. Paczesny // *Front Immunol.* – № 24 (8). – 2017. – 475.

20. Hoffmann J., Luxán G., Abplanalp W. T., Glaser S. F., Rasper T., Fischer A. Post-myocardial infarction heart failure dysregulates the bone vascular niche / J. Hoffmann, G. Luxán, W. T. Abplanalp S. F. Glaser, T. Rasper, A. Fischer // *Nature Communications.* – № 12(1) – 2021. – 3964.

21. Jenča D., Melenovský V., Stehlik J., Staněk V., Kettner J., Kautzner J. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors / D. Jenča, V. Melenovský, J. Stehlik, J. Kettner, J. Kautzner // *ESC Heart Failure.* – № 8 (1). – 2021. – 222-237.

22. Packer M, McMurray J. J, Desai A. S. PARADIGM-HF investigators and coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure / M. Packer, J. J. McMurray, A. S. Desai // *Circulation.* – № 131ю – 2015. – 54–61.

23. Seferović P. M., Polovina M., Bauersachs J. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. / P. M. Seferović, M. Polovina, J. Bauersach // *European Journal of Heart Failure.* – № 21. – 2019. – 553– 576.

24. Wen Y., Yang Y., Shen J., Luo S. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: A metaanalysis. / Y. Wen, Y Yang, S. Luo // *Clinical Cardiology.* – № 44(6). –2021– 761–770

Стаття надійшла до редакційної колегії 20.11.2022 р.

ВПЛИВ КАРДІОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ДИНАМІКУ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ

М. В. Бєлінський¹, Н. М. Середюк²

¹Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0997273023, e-mail: nbelinskiy@gmail.com;

²Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0673431257, e-mail: seredyuknestor@gmail.com_

Гострий інфаркт міокарду (ГІМ) є однією з провідних причин смертності дорослого населення в Україні та світі серед усіх серцево-судинних захворювань. Дуже часто ГІМ виникає у пацієнтів з різноманітними коморбідними станами. Саме цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є частим супутнім захворюванням пацієнтів з ГІМ. З метою зменшення проявів оксидативного стресу у пацієнтів з такою коморбідністю використовується кардіопротективна терапія. Найпоширенішими сполуками, які застосовуються з кардіопротективною метою є молекули кверцетину і аденозину. Метою дослідження є підвищення ефективності лікування пацієнтів з ГІМ в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу шляхом кардіопротекції з використанням кверцетину та аденозинвмісного препарату адвокард. У дослідження включено 60 пацієнтів із ГІМ та ЦД 2 типу. Пацієнти були розділені на 2 групи: контрольна група отримувала базову терапію ГІМ та ЦД 2 типу. Пацієнтам основної групи додатково до базової терапії призначався кверцетин (4,5 г внутрішньовенно впродовж 5 днів) та адвокард за схемою. В ході дослідження ми досліджували ехокардіографічні показники. За даними нашого дослідження, застосування кверцетину та аденозвмісного препарату адвокард веде до покращення систолічної функції лівого шлуночка, сприяє зворотньому ремоделюванню лівого шлуночка.

Застосування кардіопротективних засобів кверцетину та аденозинвмісного препарату адвокард призводить до покращення систолічної функції ЛШ, глобальної скоротливості ЛШ, сприяє зворотньому ремоделюванню ЛП та ЛШ. Не виявлено статистично достовірної різниці впливу досліджуваних препаратів на діастолічну функцію ЛШ.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, спекл-трекінг ехокардіографія, кардіопротективна терапія, систолічна дисфункція лівого шлуночка.

Вступ

Гострий інфаркт міокарду (ГІМ) є однією з провідних причин смертності дорослого населення в Україні та світі серед усіх серцево-судинних захворювань. Летальність від ГІМ в Україні становить 12,4% а в Івано-Франківській області 13,1% [1]. Дуже часто ГІМ виникає у пацієнтів з різноманітними коморбідними станами [2]. Саме цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є частим супутнім захворюванням пацієнтів з ГІМ. Така коморбідність не тільки ускладнює діагностику ГІМ у реальній клінічній практиці (мова йде про безбольові форми інфаркту на фоні ЦД), але й зазвичай значно погіршує прогноз та перебіг ГІМ і істотно впливає на вибір тактики подальшого лікування [3]. ГІМ на фоні ЦД 2 типу характеризується вищою летальністю, прогресуванням серцевої недостатності та збільшує ризик повторного нефатального інфаркту міокарду [4].

Відомо, що основним механізмом ЦД 2 типу є тривалий стан вторинної інсулінорезистентності, який спричиняє гіперглікемію з наступною компенсаторною гіперінсулінемією. Гіперглікемія, резистентність до інсуліну, надлишкова продукція жирних кислот призводять до посилення системного оксидативного стресу, запальної відповіді та синтезу прогресивного продукту глікації (AGE) – це білки або ліпіди, які зазнають глікування внаслідок експозиції глюкози, які є біомаркерами прогресування більшості дегенеративних захворювань, у тому числі атеросклерозу. В результаті ці всі механізми визначають зміну коронарної вазомотії через порушення як ендотелій-залежної вазодилатації, так і зменшення продукції NO і збільшення вивільнення ендотеліну-1. Отже, ЦД 2 типу опосередковано спричиняє ендотеліальну дисфункцію, яка і ускладнює перебіг та прогноз ГІМ [5].

З метою зменшення проявів оксидативного стресу і в свою чергу ендотеліальної дисфункції в цілому у хворих з ГІМ на фоні ЦД 2 типу використовується кардіопротективна терапія, так звана “терапія підтримки” основного лікування. Найпоширенішими і найдієвішими сполуками, які застосовуються з кардіопротективною метою є молекули кверцетину і аденозину.

Кверцетин, представник класу флавоноїдів, є природною сполукою, яка має ангіопротекторну, судинорозширювальну, протизапальну дію, пригнічуючи активність 5-ліпооксигенази, синтез лейкотрієнів та знижуючи активність запального процесу в ендотелії судин, зменшує продукцію ендотелієм адгезивних молекул, гальмує процеси тромбогенезу, суттєво підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах [6]. Є дані про вплив кверцетину на експресію цистеїнової протеази – калпаїну [7], яка руйнує білки цитоскелета та на активацію Akt-кінази – основного ферменту з ряду фосфоінозитидних 3-кіназ, які беруть безпосередню участь у регуляції проліферації, росту та виживання клітин, що і є одним із важли-

вих механізмів кардіопротекції [8].

Аденозин – сполука, яка відіграє фундаментальну роль у регуляції коронарної мікроциркуляції через активацію рецепторів аденозину (АР). Аденозин регулюється різними ферментами та транспортерами нуклеозидів, що дає можливість утримування балансу між внутрішньо- та позаклітинними компартментами. Аденозин-опосередкований коронарний мікросудинний тонус досягається шляхом активації A2AR як на ендотеліальних, так і на гладком'язових клітинах. Поширеними у практиці лікарів-інтерністів є аденозинвмісні сполуки, зокрема магладен, який впливає на пуринові (аденозинові) рецептори, активуючі протеїнкіназу C, яка спричиняє відкриття АТФ залежних калієвих каналів та гіперполяризацію мембрани, що в свою чергу призводить до закриття кальцієвих каналів. Це супроводжується інгібуванням надходження кальцію в клітини, результатом чого є антиішемічний та мембранстабілізуючий ефекти, що позитивно впливає на ендотеліальну дисфункцію [9].

В реальній клінічній практиці кардіопротективна терапія є важливою складовою комплексного лікування реваскуляризованих пацієнтів, адже зменшує вплив ішемії на міокард через свої вазодилаторні та цитопротективні властивості.

Метою статті є підвищення ефективності лікування пацієнтів з ГІМ в поєднанні із цукровим діабетом 2 типу шляхом кардіопротекції з використанням кверцитину та аденозинвмісного препарату адвокард.

Методика проведення досліджень

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, у дослідження включено 60 пацієнтів із діагнозами гострий інфаркт міокарда із елевацією сегмента ST із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Усі пацієнти були обстежені на базі відділу інфаркту міокарда з блоком інтенсивної терапії Івано-Франківського обласного клінічного кардіологічного центру з 2020 до 2022 року.

Критерії включення: пацієнти з ГІМ, діагноз якого підтверджувався на основі наказу МОЗ України №1936 від 14.09.2021 р. «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» в коморбідності з ЦД 2-го типу, діагноз підтверджувався на основі наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу», яким проведена реперфузія (коронарне

стентування); Вік – 18-80 років.; ШКФ >30 мл/хв/1,73м².

Критерії виключення: нестабільна стенокардія; міокардит, кардіоміопатія; прогресуючі захворювання печінки; злякисні новоутворення; алкоголізм; вагітність.

Пацієнти були розділені на 2 групи: контрольна група отримувала базову терапію ГІМ та ЦД 2 типу. Пацієнтам основної групи додатково до базової терапії призначався кверцетин (4,5 г внутрішньовенно впродовж 5 днів) та адвокард за схемою (магладен/аденозин 29,25 мг, молсидоміну 0,3 мг, фолієвої кислоти 0,45 мг) по 2 таблетки 3 рази на добу 21 день.

В ході дослідження ми оцінювали кількісні ехокардіографічні показники структури та функції лівого шлуночка за допомогою 2D ехокардіографії та визначення глобального повздожнього стрейну (GLS) за допомогою векторної ехокардіографії в перший день госпіталізації та через 21 день.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS 26.0 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft-Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Отримані в дослідженні кількісні дані ми спочатку перевірили на нормальність розподілу за допомогою метода Колмогорова-Смирнова із застосуванням коригувального критерію Лільєфорса та W тест Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). Оскільки отримані дані не відповідали закону нормального розподілу, то для представлення мір центральної тенденції (Measures of Central Tendency) обрали медіанне значення (Me), середні величини, стандартні похибки. Відповідно, для перевірки нульової гіпотези застосовували непараметричний тест U критерій Манна-Уїтні та W критерій Уїлкоксона (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon W Test, величини $p < 0,05$ оцінювали вірогідними). Для порівняння якісних параметрів ми застосовували відношення шансів та ROC аналіз.

Результати

Серед 60 пацієнтів було 39 (65%) жінок та 21 (35%) чоловік. Характеристика досліджуваних пацієнтів наведена в таблиці 1. Групи були статистично однорідні. Не відмічалось статистично достовірної різниці у вікових, антропометричних, гендерних характеристик та показниках гемодинамічного ураження коронарних артерій.

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних пацієнтів

Показник	Групи	Середнє значення (M)	Похибка (σ)	Діапазон ДІ 95%	Медіана (Me)
Вік, років	Основна	63,87	10,03	60,12-67,61	61,5
	Контрольна	68,5	9,03	65,13-71,87	68,5
Маса, кг	Основна	79,3	14,14	74,02-84,58	77
	Контрольна	93,63	11,75	89,25-98,02	92,5
Зріст, см	Основна	161,97	22,44	153,6-170,4	165
	Контрольна	174,73	12,74	170-179,5	173,5
ІМТ, кг/м ²	Основна	32,45	12,22	27,89-37,01	29,35
	Контрольна	30,98	5,09	29,08-32,88	30,6
ППТ, м ²	Основна	1,87	0,18	1,8-1,94	1,8
	Контрольна	2,13	0,17	2,06-2,19	2,1
Кількість уражених судин	Основна	2,23	0,73	1,96-2,51	2
	Контрольна	1,97	0,76	1,68-2,25	2

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, ППТ – площа поверхні тіла

Таблиця 2. Аналіз однорідності характеристик досліджуваних пацієнтів

Показник	U критерій Манна-Уїтні	W критерій Уїл-коксона	Z	P
Вік, років	342,50	807,50	-1,59	0,11
Маса, кг	195,50	660,50	-3,76	0,07
Зріст, см	291,00	756,00	-2,35	0,08
ІМТ, кг/м ²	431,00	896,00	-0,28	0,78
ППТ, м ²	147,50	612,50	-4,51	0,09
Кількість уражених судин	364,00	829,00	-1,36	0,17

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла, ППТ – площа поверхні тіла

У таблиці 3 наведені порівняльні характеристики кількісних ехокардіографічних показників у пацієнтів основної та контрольної груп до та після отриманого лікування.

Таблиця 3. Ехокардіографічні показники досліджуваних пацієнтів

Показник	Групи	До лікування			Після лікування		
		Me	σ	Діапазон ДІ 95%	Me	m	Діапазон ДІ 95%
Ліве передсердя, см	Основна	3,10	0,36	2,91-3,18	2,99	0,44	2,88-3,21
	Контрольна	3,02	0,52	2,89-3,28	2,96	0,54	2,84-3,25
Кінцево-діастолічний розмір, см	Основна	4,42	0,75	4,11-4,67	4,12	0,55	3,85-4,26
	Контрольна	4,31	0,56	4,12-4,54	4,39	0,40	4,19-4,49
Кінцево-систолічний розмір, см	Основна	2,80	0,38	2,64-2,93	2,05	0,25	1,99-2,17
	Контрольна	2,79	0,46	2,50-2,84	2,02	0,31	1,91-2,14
Кінцево-діастолічний об'єм, мл	Основна	149,95	28,25	143,14-164,24	141,42	22,81	135,32-152,36
	Контрольна	143,74	31,05	133,54-156,73	146,82	20,61	138,57-153,97
Кінцево-систолічний об'єм, мл	Основна	77,92	7,17	73,87-79,23	68,69	5,77	66,04-70,35
	Контрольна	76,04	7,80	72,94-78,76	78,33	3,94	75,97-78,92
Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, см	Основна	1,12	0,12	1,06-1,15	1,12	0,12	1,06-1,15
	Контрольна	1,07	0,13	1,04-1,14	1,07	0,13	1,04-1,14
Товщина міжшлуночкової перетинки в систолу, см	Основна	1,17	0,13	1,12-1,22	1,17	0,13	1,12-1,22
	Контрольна	1,20	0,16	1,15-1,27	1,20	0,16	1,15-1,27
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, см	Основна	1,04	0,12	0,98-1,08	1,04	0,12	0,98-1,08
	Контрольна	1,11	0,12	1,05-1,14	1,11	0,12	1,05-1,14
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу, см	Основна	1,20	0,12	1,15-1,24	1,20	0,12	1,15-1,24
	Контрольна	1,20	0,13	1,15-1,25	1,20	0,13	1,15-1,25
Відносна товщина стінки ЛШ	Основна	0,51	0,18	0,48-0,61	0,52	0,07	0,48-0,54
	Контрольна	0,52	0,07	0,4834-0,5386	0,50	0,06	0,4765-0,5202
Е/А	Основна	1,19	0,47	1,02-1,37	1,12	0,48	0,97-1,33
	Контрольна	1,26	0,38	1,06-1,35	1,08	0,38	0,99-1,27
Фракція викиду лівого шлуночка, %	Основна	49,58	10,88	44,44-52,57	50,90	8,11	48,49-54,55
	Контрольна	47,88	14,10	39,99-50,53	46,69	8,13	42,98-49,03
GLS	Основна	14,60	3,19	13,03-15,41	21,57	1,83	21,07-22,43
	Контрольна	14,34	1,80	13,50-14,84	17,14	2,58	15,55-17,47

Примітка: Me – медіана, σ – стандартна похибка, ДІ – довірчий інтервал

В таблиці 4 та 5 та рисунку 1 ми наводимо статистичний аналіз отриманих результатів. Статистично достовірну різницю було отримано в наступних показниках між контрольною та основною групами: кінцево-діастолічний розмір, кінцево-систоличний об'єм, фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), GLS лівого шлуночка. Пацієнти були розподілені на субгрупи із збереженою та помірно зниженою ФВЛШ, нормальною діастолічною функцією та діастолічною дисфункцією 1 типу, після чого було проведено дослідження відношення шансів до та після лікування. Відношення шансів показало статистично достовірний перехід з стадії із помірно зниженою ФВЛШ в збережену, проте не спостерігалось достовірності щодо діастолічної функції.

Відношення шансів

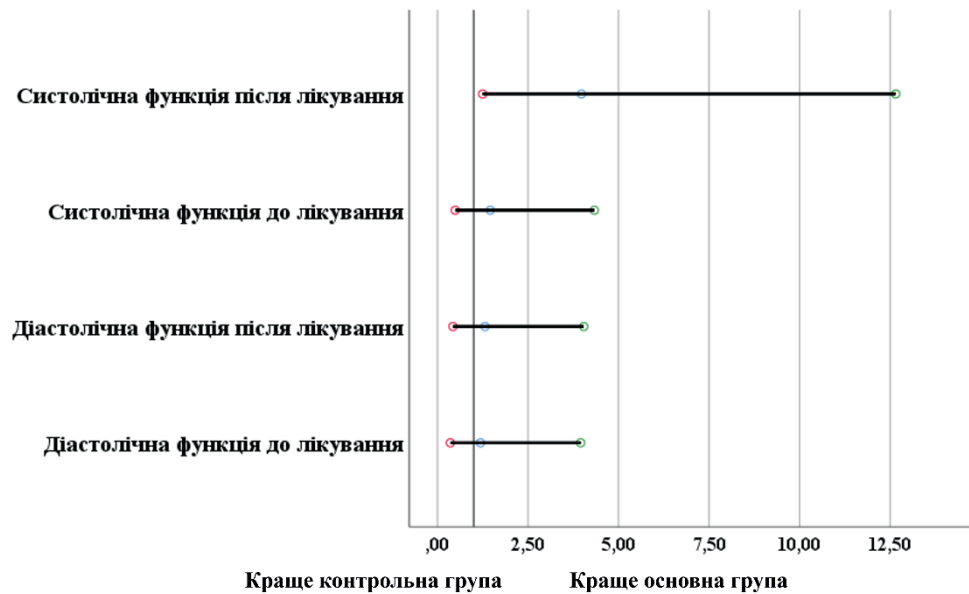


Рис. 1. Схематичне зображення відображення відношення шансів систолічної та діастолічної функцій у досліджуваних пацієнтів.

Для детальнішого вивчення впливу досліджуваних препаратів на систолічну та діастолічну функцію був застосований ROC-аналіз фракції викиду лівого шлуночка та співвідношення Е/А (таблиця 6, рис. 2-3).

Таблиця 4. Аналіз кількісних ехокардіографічних показників між основною та контрольною групами

Показник	Момент дослідження	U критерій Манна-Уїт-ні	W критерій Уїлкоксона	Z	P
Ліве передсердя, см	До лікування	435,000	900,000	-0,222	0,824
	Після лікування	447,500	912,500	-0,037	0,971
Кінцево-діастолічний розмір, см	До лікування	445,500	910,500	-0,067	0,947
	Після лікування	301,500	766,500	-2,196	0,028
Кінцево-систолічний розмір, см	До лікування	401,500	866,500	-0,717	0,473
	Після лікування	389,000	854,000	-0,902	0,367
Кінцево-діастолічний об'єм, мл	До лікування	388,000	853,000	-0,917	0,359
	Після лікування	433,000	898,000	-0,251	0,802
Кінцево-систолічний об'єм, мл	До лікування	414,000	879,000	-0,532	0,595
	Після лікування	60,000	525,000	-5,766	0,001
Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу, см	До лікування	417,000	882,000	-0,488	0,625
	Після лікування	338,500	803,500	-1,650	0,099
Товщина міжшлуночкової перетинки в систолу, см	До лікування	385,500	850,500	-0,954	0,340
	Після лікування	372,500	837,500	-1,147	0,252
Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу, см	До лікування	327,000	792,000	-1,820	0,069
	Після лікування	354,500	819,500	-1,413	0,158
Товщина задньої стінки ЛШ в систолу, см	До лікування	419,000	884,000	-0,459	0,647
	Після лікування	310,000	775,000	-2,072	0,058
Відносна товщина стінки ЛШ	До лікування	442,500	907,500	-0,111	0,912
	Після лікування	384,500	849,500	-0,970	0,332
Е/А	До лікування	437,000	902,000	-0,192	0,848
	Після лікування	434,500	899,500	-0,229	0,819
Фракція викиду лівого шлуночка, %	До лікування	394,000	859,000	-0,828	0,408
	Після лікування	274,000	739,000	-2,602	0,009
GLS	До лікування	415,000	880,000	-0,517	0,605
	Після лікування	18,000	483,000	-6,387	0,001

Таблиця 5. Відношення шансів в розрізі систолічної діастолічної функцій у досліджуваних пацієнтів

Показник	Момент дослідження	Відношення шансів	Діапазон ДІ 95%	p
Систолічна функція	До лікування	1,458	0,490-4,332	0,498
	Після лікування	3,973	1,247-12,654	0,020
Діастолічна функція	До лікування	1,188	0,357-3,954	0,778
	Після лікування	1,311	0,426-4,038	0,637

Таблиця 6. ROC-аналіз ФВЛШ та співвідношення Е/А

Показник	Момент дослідження	Площа під кривою (AUC)	Стандартна похибка	Діапазон ДІ 95%	p
Е/А	До лікування	0,486	0,076	0,337-0,634	0,848
	Після лікування	0,517	0,076	0,368-0,666	0,819
ФВЛШ	До лікування	0,562	0,075	0,416-0,708	0,408
	Після лікування	0,696	0,068	0,563-0,829	0,009

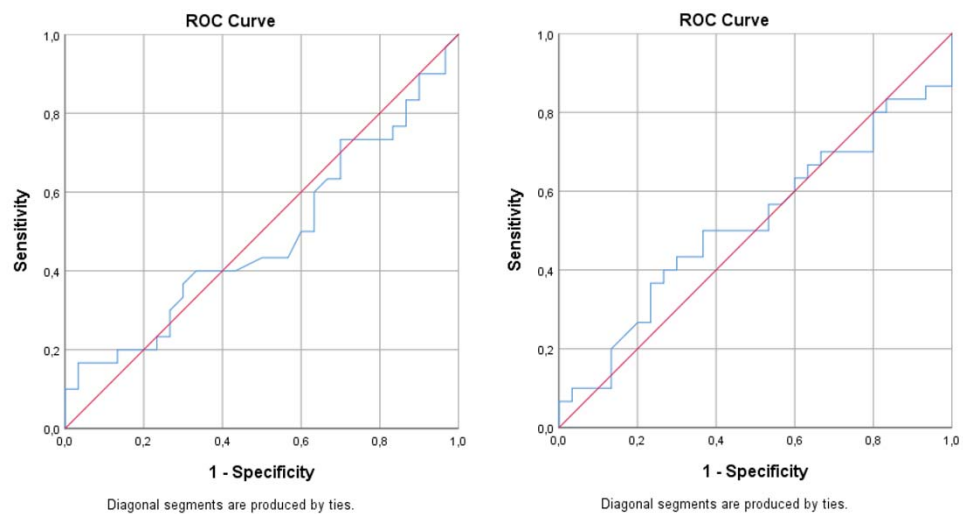


Рис. 2. ROC-криві співвідношення Е/А до та після лікування.

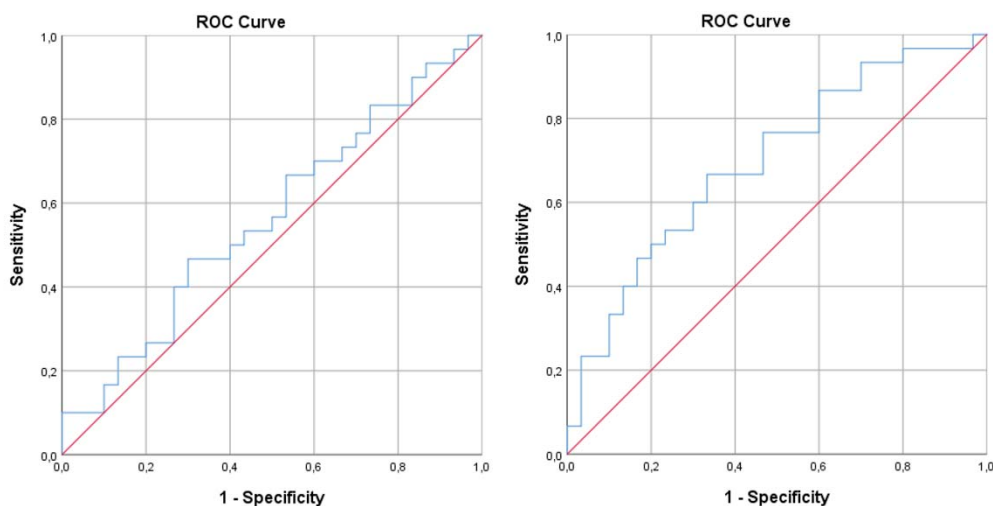


Рис. 3. ROC-криві ФВЛШ до та після лікування.

Логістичний регресійний аналіз також показав статистичну достовірну різницю впливу додаткового лікування на систолічну функцію лівого шлуночка (таблиця 7).

Таблиця 7. Логістичний регресійний аналіз впливу досліджуваних препаратів на систолічну та діастолічну функції лівого шлуночка

	Коефіцієнт	S.E.	Вальд	p	ВШ	Діапазон ДІ 95%
Діастолічна функція до лікування	0,173	0,613	0,079	0,778	1,18	0,35-3,95
Діастолічна функція після лікування	0,271	0,574	0,223	0,637	1,31	0,42-4,03
Систолічна функція до лікування	0,377	0,556	0,460	0,498	1,45	0,49-4,33
Систолічна функція після лікування	1,379	0,591	5,446	0,020	3,97	1,24-12,65
Константа	-0,963	0,727	1,755	0,185		

За даними нашого дослідження, застосування кверцитину та аденозвмісного препарату авдокард веде до покращення систолічної функції лівого шлуночка (ФВЛШ 50,90% [95% ДІ 48,49-54,55] vs 46,69% [95% ДІ 42,98-49,03], AUC 0,696 [95% ДІ 0,563-0,829], $p=0,009$) сприяє зворотному ремоделюванню лівого шлуночка (КДР 4,12 см [95% ДІ 3,85-4,26] vs 4,39 см [95% ДІ 4,19-4,49], $p=0,028$; КСО 68,69 мл [95% ДІ 66,04-70,35] vs 78,33 мл [95% ДІ 75,97-78,92], $p=0,001$). Дані спекл-трекінг ехокардіографії поєднання кверцитину та аденозинвмісного препарату авдокард поліпшує гло-

бальну скоротливість лівого шлуночка, про що свідчить покзник GLS після лікування у основній та контрольній групах (21,57 [95% ДІ 21,07-22,43] vs 17,14 [95% ДІ 15,55-17,47], $p=0,001$). Ми пов'язуємо наведені результати із антиоксидантними та цитопротективним властивостями досліджуваних препаратів, завдяки яким зменшується ішемічне пошкодження кардіоміоцитів, що веде до збільшення регенеративних можливостей міокарда.

За даними літератури відомо, що пацієнти із ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу мають гірший перебіг та прогноз порівняно із пацієнтами без ЦД 2 типу. Wong M et al в дослідженні ASPECT виявили, що наявність ЦД 2 типу статистично достовірно асоційовано з більшим ризиком смерті впродовж перших 30 днів (9,6% vs 5,5%, ВШ 1,70 [95% ДІ 1,33-2,18]) та частотою виникнення великих несприятливих кардіоваскулярних подій (MACE) (13,3% vs 8,6%, ВШ 1,68 [95% ДІ 1,4-2,02]) [10]. Jimenez-Quevedo P et al в дослідженні EXAMINATION встановили збільшення частоти MACE та смертності впродовж 5 років у пацієнтів, коморбідних на ЦД 2 типу (32,6% vs 21,5% у пацієнтів без діабету, відношення ризиків (HR) 1,45 [1,03–2,04]; $p=0,03$). Автори пов'язували це із збільшенням частоти виникнення повторних ІМ та потреби в повторній реваскуляризації (2,7% vs 1,1%; HR: 2,27 [1,12–5,23]; $p = 0,02$ та 14% vs 6,2%; HR: 2,11 [1,38–3,22]; $p = 0,001$, відповідно) [11].

Mone P. et al встановили статистично достовірне зниження смертності та повторної госпіталізації з приводу серцевої недостатності при використанні аденозину під час реваскуляризації у пацієнтів із ГІМ та ЦД 2 типу [12]. Дослідження Naghshtabrizi N. et al показало, що застосування аденозину призводить до зниження частоти виникнення синдрому NO-REFLOW у пацієнтів з ГІМ (15,4% vs 44,3%; $p=0,02$) [13]. Sadeghian M. et al вивчали ефективність аденозину щодо попередження синдрому NO-REFLOW. При цьому було виявлено зменшення частоти виникнення цього синдрому при застосуванні аденозину (ступінь кровоплину за ГІМІ 15 [14%] vs. 41 [35%], $p<0,001$, MBG 23 [21%] vs 63 [53%], $p<0,001$) [14].

Целуйко В.Й. та ін. встановили ефективність кверцетину при ГІМ, що характеризувалася зменшенням частоти сумарної комбінованої кінцевої точки в групі пацієнтів з феноменом невідновленого кровотоку (ВШ=0,029; ДІ: 0,001–0,574; $p<0,05$) [15]. Микуляк В.Р. та ін., дослідивши віддалені результати застосування кверцетину при ГІМ із ЦД 2 типу в порівнянні із стандартною терапією, засвідчили покращення виживання таких пацієнтів ($\chi^2=12,120$; $p=0,001$) [16]. Кожухов С.М. та ін. виявили зменшення площі інфаркту міокарда на 18% ($p<0,021$) при використанні кверцетину порівняно із контрольною групою [17]. Лутай Я.М. та ін. встановили, що додавання до стандартної базової терапії ГІМ внутрішньовенної форми кверцетину супроводжувалося зниженням імовірності геморагічної трансформації

інфаркту міокарда (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03–1,00, $p=0,046$) [18].

В цілому дані літератури суттєво не відрізняються від результатів проведеного нами дослідження. Існуючі розбіжності можна пояснити тим, що в нашому дослідженні використовувалася пероральна, а не парентеральна форма аденозину. Слід зазначити недостатню кількість даних в літературі щодо ефективності кардіопротективної терапії при діастолічній дисфункції ЛШ.

Подальше вивчення впливу кверцетину та аденозину на динаміку лікування хворих з ГІМ та супутнім ЦД 2 типу дозволить з'ясувати доцільність та особливості призначення даних препаратів.

Висновки

Застосування кардіопротективних засобів кверцетину та аденозинвмісного препарату адвокард призводить до покращення систолічної функції ЛШ, глобальної скоротливості ЛШ, сприяє зворотному ремоделюванню ЛП та ЛШ. Не виявлено статистично достовірної різниці впливу досліджуваних препаратів на діастолічну функцію ЛШ. В подальшому планується порівняння окремого застосування досліджуваних препаратів із групою контролю та відображення ендотеліальної функції шляхом дослідження судинного віку.

Література

1. Сколов М.Ю. Реєстр перкутанних коронарних втручань. Зміни за 2015—2018 рр. — випадковий сплеск активності чи системні перетворення? Серце і судини. 2019 [cited 2023 Jan 16];0(3):12—33-12—33. DOI: 10.30978/HV2019-3-12
2. Lip GYH, Genaidy A, Tran G, Marroquin P, Estes C, Shnaiden T, et al. Incident and recurrent myocardial infarction (MI) in relation to comorbidities: Prediction of outcomes using machine-learning algorithms. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(8):e13777. DOI: 10.1111/ECI.13777
3. Supinski D, Borg B, Schmitz K, Mullvain R, Renier C, Benziger C. Chest Pain Severity Rating Is a Poor Predictive Tool in the Diagnosis of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Critical Pathways in Cardiology*. 2021;20(2):88-92. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000241
4. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, McLean A, Leung M, Thomas L, Robledo KP, Mussap C. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2021 Jan 15;323:13-8. DOI: 10.1016/j.ij-card.2020.08.021
5. Severino P, D'Amato A, Netti L, Pucci M, Infusino F, Maestrini V, et al. Myocardial ischemia and diabetes mellitus: Role of oxidative stress in the con-

nection between cardiac metabolism and coronary blood flow. *J Diabetes Res.* 2019;948982. DOI: 10.1155/2019/9489826

6. García-Saura MF, Galisteo M, Villar IC, Bermejo A, Zarzuelo A, Vargas F, et al. Effects of chronic quercetin treatment in experimental renovascular hypertension. *Mol Cell Biochem.* 2005;270(1):147–55. DOI: 10.1007/s11010-005-4503-0

7. Kumar M, Kasala ER, Bodduluru LN, Kumar V, Lahkar M. Molecular and biochemical evidence on the protective effects of quercetin in isoproterenol-induced acute myocardial injury in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2017;31(1):1–8. DOI: 10.1002/jbt.21832

8. Guo JY, Yang T, Sun XG, Zhou NY, Li FS, Long D, et al. Ischemic post-conditioning attenuates liver warm ischemia-reperfusion injury through Akt-eNOS-NO-HIF pathway. *J Biomed Sci.* 2011;18(1):1–12. DOI: 10.1186/1423-0127-18-79

9. Procopio MC, Lauro R, Nasso C, Carerj S, Squadrito F, Bitto A, et al. Role of Adenosine and Purinergic Receptors in Myocardial Infarction: Focus on Different Signal Transduction Pathways. *Biomedicines* 2021, Vol 9, Page 204. 2021;9(2):204. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9020204

10. Wong MY, Yap JJ, Chih HJ, Brennan AL, Yan BP, Fong A, et al. Abstract 10737: The Impact of Diabetes on Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in STEMI Patients: The Asia-Pacific Evaluation of Cardiovascular Therapies (ASPECT) Collaboration. *Circulation.* 2021;144(Suppl_1). DOI: 10.1161/CIRC.144.SUPPL_1.10737

11. Jimenez-Quevedo P, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Mainar V, et al. Long-term impact of diabetes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the EXAMINATION randomized trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2019;94(7):917–25. DOI: 10.1002/CCD.28194

12. Mone P, Pansini A, Rizzo M, Minicucci F, Mauro C. ST-Elevation Myocardial Infarction Patients with Hyperglycemia: Effects of Intravenous Adenosine. *American Journal of the Medical Sciences.* 2022;363(2):122–9. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.06.025

13. Naghshtabrizi N, Sajedi M, Naghshtabrizi B, Mozayanimonfared A, Ali Seif Rabiei M, Kanonisabet A. Randomized trial of intracoronary adenosine as adjunctive therapy for prevention of the no-reflow phenomenon. *Coron Artery Dis.* 2020;31(6):527–9. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000863

14. Sadeghian M, Mousavi SH, Aamarae Z, Shafiee A. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. 2022;56(1):23–7. DOI: 10.1080/14017431.2022.2035807

15. Целуйко В.Й., Дьолог М.М., Леоненко О.А. Вплив медикаментозної терапії на клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента

ST у пацієнтів після проведення черезшкірного коронарного втручання. ScienceRise: Medical Science. 2019;0(1 (28)):8–13. DOI: 10.15587/2519-4798.2019.155448

16. Микуляк ВР, Гребеник МВ, Зелененька ЛІ, Зоря ЛВ. Вплив цитопротекторної терапії на дворічне виживання хворих із гострим інфарктом міокарда та коморбідною патологією. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;(3):120–4. DOI: 10.11603/1811-2471.2021.V.I3.12525

17. Kozhukhov S, Parkhomenko A, Lutay YA, Yershova Y. Cardioprotective strategy in ST-elevation acute myocardial infarction patients after reperfusion with percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2020;41(Supplement_2). DOI: 10.1093/EHJCI/EHAA946.1587

18. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Єршова Є.Б., Іркін О.І., Кожухов С.М., Степура А.О., та ін. Прижиттєва діагностика інтраміокардіальної геморагії в пацієнтів з інфарктом міокарда зі стійким підйомом сегмента ST: поширеність, зв'язок з функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації лівого шлуночка. Ukrainian Journal of Cardiology. 2020;27(1):13–26. DOI: 10.31928/1608-635X-2020.1.1326

Стаття надійшла до редакційної колегії 22.11.2022 р.

INFLUENCE OF CARDIOPROTECTIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE DYNAMICS OF ECHOCARDIOGRAPHIC INDICATORS

M.V. Bielinskyi ¹, N. M. Seredyuk ²

*¹ Ivano-Frankivsk National Medical University
76018, Ivano-Frankivsk, 2 Halytska Street;
tel. 0997273023, e-mail: nbelinskiy@gmail.com;*

*² Ivano-Frankivsk National Medical University
76018, Ivano-Frankivsk, 2 Halytska Street;
tel. 0673431257, e-mail: seredyuknestor@gmail.com.*

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of death among adults in Ukraine and the world. Very often, AMI occurs in patients with various comorbid conditions. It is type 2 diabetes mellitus (T2DM) that is one of the most common comorbidities of patients with AMI. To reduce the manifestations of oxidative stress in patients with this comorbidity, cardioprotective therapy is used. The most common compounds used for cardioprotective purposes are quercetin and adenosine molecules.

Increasing the effectiveness of treatment of patients with AMI in combina-

tion with type 2 diabetes mellitus by cardioprotection using quercetin and the adenosine-containing drug Advocard.

The study included 60 patients with AMI and type 2 diabetes mellitus. Patients were divided into 2 groups: the control group received basic therapy for AMI and type 2 diabetes. Patients in the main group were prescribed quercetin (4.5 g intravenously for 5 days) and Advocard according to the scheme in addition to the basic therapy. In the course of the study we examined echocardiographic indicators.

According to our research, the use of quercetin and the adenosine-containing drug Advocard leads to an improvement in the systolic function of the left ventricle (LV), contributes to the reverse remodeling of the LV. The use of cardioprotective agents quercetin and the adenosine-containing drug Advocard leads to an improvement in LV systolic function, global LV contractility, promotes reverse LV remodeling. No statistically significant difference in the effect of the studied drugs on LV diastolic function was found.

Key words: *acute myocardial infarction, type 2 diabetes, speckle tracking echocardiography, cardioprotective therapy, systolic dysfunction of the left ventricle.*

DETERMINATION OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF STUDENTS OF 2-ND YEAR STUDENTS OF IVANO-FRANKIVSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY DURING DISTANCE LEARNING BASED ON A QUESTIONNAIRE

V. M. Fedorak¹, O. R. Ivantsiv², I. I. Bilinskyi³, V. V. Fedorak⁴

¹Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0671761769, e-mail:fvn75@ukr.net;

²Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0989481193, e-mail:olga_ivantsiv@ukr.net;

³Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0987952654, e-mail:bilinskavika@ukr.net;

⁴Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0664811434, e-mail:fvladislav072@gmail.com.

One of today's important problems is the Covid-19 pandemic, which has caused a disturbance in people's lives, in particular among students. As a result, students of universities were transferred to distance learning. The problem of studying is the psycho-emotional state of students in the conditions of distance learning, somatic and behavioural manifestations of anxiety has become relevant to us.

Aim: to assess the psycho-emotional state, somatic and behavioural manifestations of anxiety in medical students during the period of distance learning.

Methods. 76 students of the 2nd year studying were interviewed by means of an anonymous questionnaire. An online questionnaire based on Google-Forms was used for the examination, which included questions to identify psycho-emotional and somatic manifestations of anxiety.

In order to achieve the objective, the following tasks were set: identify the emotional and behavioural reactions of students and investigate the somatic manifestations of anxiety using the developed questionnaires. Based on analysis of questionnaire responses, we found that the worldwide Covid-19 pandemic is a significant social factor affecting the functioning of the body and behavioural responses of students, but most of them have learned to control their emotions and behaviours. Only 19.7% of respondents reported an increase of negative emotions in daily life during distance learning, while 40.8% reported a de-

creased interest in distance learning compared to live learning, and frequent feeling of anxiety and apathy. The emotional state of about 25% of the participants decreased during the period of distance learning.

After studying the manifestations of anxiety at the somatic level, we found that most of the students didn't show signs of somatic manifestations of anxiety, 63.2% of students never felt dizziness or headache during the period of distance learning, 75% of students never felt tremor. In fact, 71.1% of them never experienced an increase in heart rate or arterial blood pressure during distance learning, but most of the respondents (56.6%) often feel tired or drowsy during distance learning.

Conclusion. Our research has show that the worldwide pandemic has a significant impact on the functioning of the body and behavioural reactions of students. However, during the period of distance learning, students have developed the resistance to stress and have the ability to respond appropriately to the social challenges facing humanity beginning in 2019.

Key words: *distance learning, students, psycho-emotional state, a questionnaire.*

The world we live in constantly affects the human body. The conditions and environment which person lives and works in determine his behavior. Human behaviour is regarded as a type of human activity, a manifestation of the organism's vital activity, a way in which a person adapts to his environment and meets his needs. People's behaviour is influenced by society with its attitudes, rules, values, resulting emotions - both positive and negative. Emotions affect processes of perception, memory and the overall functioning of the body [1].

One of the important social factors having a significant impact on functioning of body and behavioural responses is the worldwide pandemic which has imposed quarantine requirements. According to our research, these factors significantly affect the emotional and behavioral reactions of students. Quite often they experience psychological problems and difficulties due to distance learning and the inability to communicate freely with friends. There is a fear for themselves and their relatives due to the saturation of the information space with reports of a pandemic of coronavirus infection, the unpredictability of COVID-19.

In 2019-2022, humanity faced the spread of a new type of virus, Covid-19, which was later recognized as a pandemic that posed new challenges to the mental, economic and physical spheres of human life. During the quarantine, restaurants, gyms, shops and public events were closed. In addition, the pandemic has made a number of demands, such as wearing and frequently changing masks, using different types of antiseptics, and maintaining social distance. Quite a few families have lost relatives due to the death from coronavirus disease. Depression and various stress disorders have been reported in recovering people during the post-CoV syndrome [2].

Studying the individual characteristics of students' psychological qualities is extremely important in practical terms - in education and vocational guidance.

We found a problem of studying the psycho-emotional state of students in distance learning conditions, somatic and behavioural manifestations of anxiety relevant, because this problem is generated by the presence of negative emotions because of COVID-19.

Subject of study - psycho-emotional state of 2nd year students during distance learning.

Object of the study - second-year students of IFNMMU during distance learning.

Aim of the study - to assess the psycho-emotional state, somatic and behavioural manifestations of anxiety in medical students during the period of distance learning.

To achieve this goal, the following tasks were identified:

1. to investigate emotional and behavioural reactions to the questions we have developed;

2. to study the somatic manifestations of anxiety in 2nd year students with the help of an anonymous questionnaire;

Research categories:

The first group were students whose families did not have COVID-19 (11%).

The second group consisted of students whose families were found to have COVID-19 (confirmed by PCR tests) (89%).

Scientific novelty - the main factors affecting the psycho-emotional state of students in the process of distance learning have been identified.

Practical relevance - based on the results of the questionnaire, practical recommendations for lifestyle changes, more time spent outdoors, more walks, increased healthy eating (eating fruits and vegetables), communication with friends and relatives, replacing e-textbooks with printed books and much more can be developed.

Formulation of problem. Physiological basis of people's behavior

The quality of the brain to reflect the outside world in the form of feelings, ideas, thoughts and volitional actions is the human psyche. It is with the human psyche that the specificity of human perception of the world is connected. The adaptation of the body to the different conditions is possible because of the constant flow of information to the human brain about changes in the external and internal environment. This information is received, transmitted to the appropriate areas of the cerebral cortex, and analysed by the sensory systems. Information from a large number of receptors about the same thing reaches the brain in a number of ways. This ensures the reliability and accuracy of its delivery to the higher analysis centres, where only the information that is important to the body is received. This is where it comes together, which ensures the integrity of

the display of phenomena by the nervous system. The behaviour of the body is determined by the conditions and environment in which people live and work. It is seen as a specific human activity, a manifestation of the body's vitality, a way in which the individual adapts to his or her environment and satisfies his or her needs. Human behaviour is significantly influenced by the totality of psychophysiological changes in the body, which are influenced by external and internal factors related to human activity and communication. Also manifestations of behaviour are actions - consciously planned and purposeful actions of a person which cause a certain reaction of the people involved, and habits - characteristic actions of a person which have become a requirement of the person. They are socially important and relate to behavioural norms, self-esteem, etc [3].

A strong personal (subjective) attitude towards reality and oneself is expressed through emotions. The hypothalamus, limbic system, and frontal lobes of the cortex of the large hemispheres play an important role in shaping emotions. Positive emotions have a positive impact on neurophysiological processes in the body, the display of positive emotions removes the feeling of exhaustion, improves mental creativity, increases pulse rate and breathing. Positive emotions contribute to the development of skills and talents and positively influence the functioning of organs and systems [4].

A distant psychological consequence can be the formation of a traumatised person. Such a person is unable to build good relationships with others, is difficult to adapt to society and is prone to depression and other neurological disorders [3].

The European Credit Transfer and Accumulation System, which has been implemented in Ukraine's higher education institutions, imposes high demands on students who have started their studies at the university. The student's adaptation to higher education is a complex socio-psychological process and is guided by the activation of the body's compensatory-adaptive systems. The transition to new social conditions, especially in the first years of study, has been found to result in active mobilization and then in the depletion of the mental and physical reserves of the student body, leading to a deterioration of health [2].

Yur'ieva L.M. studied the psychological state of prospective doctors during distance learning and found that, during the COVID-19 pandemic lockdown, a significant percentage of future physicians experienced anxiety, during the COVID-19 pandemic lockdown, a significant percentage of future physicians experienced anxiety and depression, which may be related to the fear of being infected with a coronavirus infection [6].

With the transition to distance learning, the approach to learning has also changed. The emotional state of participants in the education process in Ukraine was generally characterised by emotions of anxiety, fear, aggression and dissatisfaction. There were signs of emotional burnout, asthenic reactions, symptoms of negative stress, lack of computer skills and difficulties in organizing online learning.

It is worth mentioning that a research study was conducted at the Ter-nopil National Pedagogical University to determine students' attitudes towards distance learning. It was found that in distance learning, a third of the students had a high level of anxiety. They feel the distress and anxiety associated with online learning, virtual interaction and prolonged social isolation. It was found that students are emotionally affected before the examination and often feel fear and insecurity about themselves and their knowledge [5].

In Italy, a questionnaire was administered to students at the Università Cattolica del Sacro Cuore, with 501 respondents. The study showed that 35.33% of disorders were classified as anxious and 72.93% as depressive. Over 70% suffered from not being able to meet friends and partners physically. Nearly 40% of students were worried about whether the pandemic would be controlled, and more than 60% said they feared an increase in the number of cases and deaths. More than 60% wanted to return to full-time education, while 21% did not [3].

Somatic and behavioral manifestations of student's behaviour

Students' adaptation to the learning environment shows a complicated socio-psychological process and is accompanied by an activation of the compensatory and supervised capacities of the body. It has been reported that the transition to new social conditions activates the mobilization of the autonomic nervous system, and in the long run the mental and physical reserves of the students' body, which leads to a degradation of the general state.

Research shows that there is a significant increase in the number of hypochondriacs and depressives in the process of students' psychological adaptation to the new learning environment. It has been found that excessive anxiety can lead to disruption of autonomic nervous activity both at rest and under the influence of various stimuli (stress, mental strain), which can lead to the development of a psycho-autonomic syndrome.

Anxiety is a negative emotional state that is accompanied by an unreasonable expectation of an uncomfortable course of life situations and nervous tension. It is an individual-psychological characteristic with the following main manifestations: a specific feeling of unpleasantness; awareness of this feeling; corresponding somatic reactions manifested by physiological symptoms.

The student age is the most sensitive for the development of people's basic communicative skills. During studying at the university, students develop their individuality and personal qualities. One of the relevant indicators of a student's emotional sphere is the level of anxiety. Research suggests that a high level of anxiety can have a negative impact on the educational pathway of an aspiring specialist.

The reasons for anxiety are mainly biologic factors such as adversity, health and social factors: negative life experiences, disrupted relationships with parents and friends.

The students' anxiety is the most often manifested in the first and last year of

the course. This is because first-year students are just adapting to the new learning environment and are not comfortable in a new team. The increased anxiety may prevent the achievement of the goals and make the student uncompetitive. Students who have an increased level of anxiety are often withdrawn, insecure, uncommunicative and nervous.

Stressful conditions associated with prolonged anxiety can lead to decreased immunity, exacerbation of chronic pathologies, or the development of immunodeficiencies [2].

Research methodology

Methods of researches of emotional and behavioral reactions

76 medical and dental students of the 2nd year studying in speciality 222 “Medicine” and 221 “Dentistry” were examined. An online questionnaire based on GoogleForms was used for the examination, which included questions to identify psycho-emotional and somatic manifestations of anxiety.

Presenting of main material. Researches of emotional and behavioral reactions of medical students

According to official data, as of February 7, the number of residents of Ivano-Frankivsk region who were diagnosed with Covid-19 coronavirus since the beginning of the pandemic - 171,969 (+779 for the previous day). New cases in Ivano-Frankivsk - 109. As of 7.07.22, 4,307,437 (+23,378) people fell ill in Ukraine, 101,392 (+115) died, 3,681,092 (+5,024) were cured [7]. However, these are only individuals who have done appropriate tests, suffered severe illness, and received inpatient treatment. This does not take into account the family members of these individuals, most of whom were also infected (according to our information), however, because the disease was mild, tests for COVID-19 were not performed (for reasons of cost savings). In adults, the obvious symptoms of COVID-19 infection are loss of smell and taste (not seen with other colds), severe sore throat, fever, and so on. Moreover, these residual phenomena persist for a long time, in the elderly - several months [6,7].

To determine the extent of the pandemic's impact on student development and behavior, in the first phase of our research, we conducted an anonymous questionnaire of the surveyed categories of respondents on our questions.

After analysing the results of the questionnaire, we obtained the following interesting facts. 89% of respondents say that their relatives had a coronavirus infection, which is officially confirmed (positive PCR test). We compared the results of an anonymous survey of students in the studied categories. It turned out that the attitudes to many problems related to the pandemic in these categories of respondents differ significantly.

If our respondents had the opportunity to visit a place where there are crowds of people during the “orange” or “red” zones, their decision would be positive in

less than half of respondents, ie 44.7% of respondents and still 55.3% their classmates would find the strength to give up. These data show that in a long-term pandemic, about half of students are not ready to change their lifestyle and refuse friends, despite the possibility of contact and spread of pathogen transmission. Among the negatives of visiting crowds, students put the following factors in the first place: a) constant experience due to the possibility of infection; b) the need to comply with quarantine restrictions for the safety of elderly relatives (66%). At the same time, students whose relatives have become ill (in mild form) have almost no negative emotions about visiting crowded places, as it is believed that re-infection is less likely due to lack of negative experiences (Figure 1).

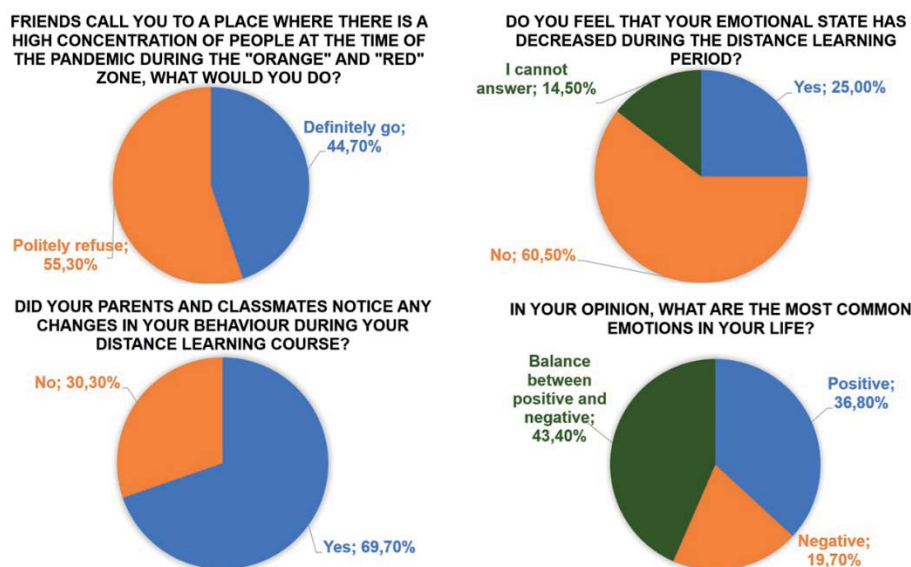


Fig. 1. Emotional and behavioral state of medical students during distance learning.

Among 76 respondents during distance learning, 60.5% do not experience deterioration of emotional state, which indicates the adaptation of life-style in a prolonged pandemic. However, almost a quarter of the surveyed students (25%) noted the deterioration of emotional state, which could be manifested by sadness, unwillingness to learn, irritability, anxiety. Although 14.5% of students have not yet been able to answer this question. Prolonged information campaign in the media, social networks, the Internet leads to the fact that students who have knowledge of disease prevention, vaccination, prevention and compliance with anti-epidemic measures are stressed. Therefore, only a third of respondents (30.3%) said that changes in their behavior during distance learning could be noticed by relatives and classmates. Thus, the majority of students (69.7%) did not show changes in behavioral re-sponses to certain stressors (Figure 1).

Obviously, this is why almost half of the surveyed students note a balance between positive and negative emotions (43.4%), positive emotions predomi-

nate in 36.8% of students during distance learning, it should be noted that 19.7% of respondents, in whose life, in their opinion, negative emotions prevail. Not only group curators and close relatives, but also practical psychologists should work with this category of students (Figure 1).

Thus, based on the analysis of the results of the survey, we found that the global pandemic COVID-19 is a significant social factor influencing the functioning of the body and behavioral reactions of students, but most students have learned to control their emotions and behavior. Thus, only 19.7% of respondents identified the predominance of negative emotions in every-day life during distance learning, 40.8% of students noted a decrease in interest in distance learning compared to full-time, often experienced fatigue, apathy. In 25% of students found a deterioration in emotional state during distance learning. One third of the students said that the change in their behavior during distance learning was noticed by close people around them.

Researches of somatic manifestations of anxiety in students with results from anonymous questionnaire

Somatic manifestations of anxiety relate to functional changes in internal organs, systems of the human body, manifested by heartbeat acceleration, difficulty in breathing, tremors of the extremities, stiffness, increased blood pressure and functional disorders of the digestive system [7]. To study the somatic manifestations of anxiety, an anonymous survey of respondents on the developed questions was conducted № (6-10). It turned out that the majority of respondents (56.6%) often experience fatigue, drowsiness, lack of desire to do something. During distance learning, the causes of fatigue can be factors such as prolonged stay in front of the monitor in one static position, increased load on the visual analyzer, and so on. At the same time, fatigue is a protective mechanism through which the body can rest and recover. 39.5% of surveyed students rarely feel tired. It should be noted that students were sufficiently physically fit, as 71.1% of them did not experience an increase in heart rate or increase in blood pressure during distance learning. Of course, at a young age, changes in these indicators may indicate not only physiological but also structural changes in the cardiovascular and nervous systems, so it is obvious that 14.5% of students who experienced rapid heartbeat or changes in pressure need to control the data indicators (Figure 2).

Stiffness, tremor and insecurity, apathy during distance learning were felt by 25% of students, but 75% of students did not experience somatic manifestations of anxiety. The percentage of students who experienced dizziness or headaches during distance learning was 36.6% (Figure 2).

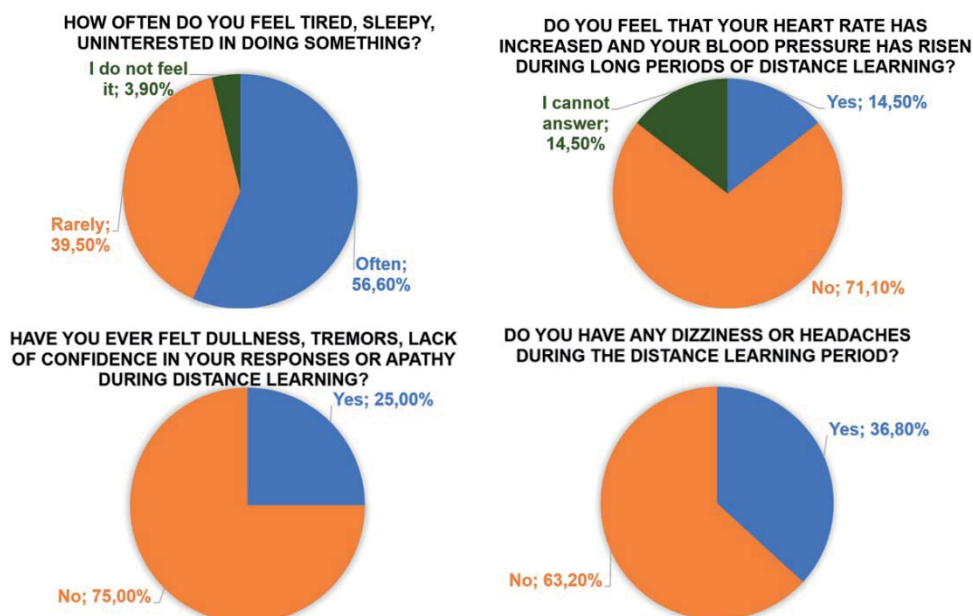


Fig. 2. *Psycho-somatic reactions of medical students during distance learning.*

Characteristic of students' psycho-emotional state or its violation can be considered the level of success, which can potentially decrease during fatigue or other stressors. The majority of respondents did not observe a decrease of their performance compared to full-time education, and only 13.2% of students noted that their level of success during distance learning decreased slightly. During distance learning, 40.8% of respondents noted a decrease in interest in the learning process, which is due to the impossibility of practical training in distance learning, but the majority of respondents (59.2%) do not see any difference between distance and full-time study. This testifies to the effectiveness of the use of teaching aids, in particular the Teams platform, which allows video conferencing to be in touch with the teacher, to take online testing on the sites test.if.ua and pmk.ifnmu.edu.ua (Figure 3).

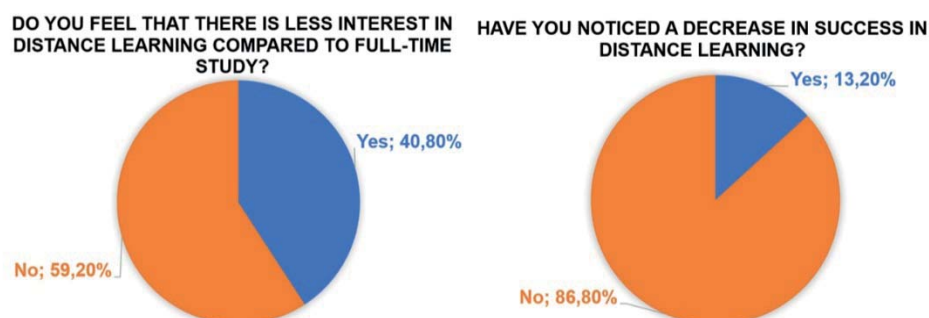


Fig. 3. *Interest to the educational process of medical students during distance learning.*

Conclusion 2. Examining the manifestations of anxiety in 2nd year students at the somatic level, we found that the most respondents showed no signs of somatic manifestations of anxiety, so 63.2% never experienced dizziness or headache during distance learning, 75% of students never showed tremor, insecurity, 71.1% of them never experienced rapid heartbeat or high blood pressure during distance learning, but the majority of respondents during distance learning (56.6%) often experience fatigue, drowsiness. Special attention should be paid to students with signs of anxiety at the somatic level, who should be recommended to spend more time outdoors, modify life-style, diet and more.

Conclusions

1. Human behaviour is influenced by society with its attitudes, rules and values, generating emotions - positive or negative. Emotions affect perception, memory and the overall performance of the body. One of the major societal factors that significantly affect bodily function and behavioural responses is the worldwide pandemic. According to our researches, students with a family history of coronavirus infection account for 89% of the total number of respondents.

2. According to our research, the most students have learned to control their emotions and behaviour. Only 19.7% of respondents reported an increase in negative emotions in daily life during distance learning, and 40.8% of students reported a decreased interest in distance learning compared to full-time, often feeling apathy. 25% of students were found to have an impaired emotional state during the distance learning period. A third of the students reported that the change in their behaviour during distance learning was noticed by people close to them.

3. After studying the manifestations of anxiety in students at the somatic level, we found that the majority of the students had no somatic manifestations of anxiety during distance learning. However, it should be mentioned that 14.5% of the students often have an increased heart rate, while at the same time, 56.6% of the students often feel tired and drowsy, 25% of students experienced dullness, tremor and insomnia, apathy during distance learning, 36.8% of students sometimes had headaches and dizziness. These symptoms could also have an impact on success during the distance learning period, with 13.2% of the second year students noticing an decrease in their success.

4. Our research has shown that the worldwide pandemic has a significant impact on the functioning of the body and behavioural reactions of students. However, during the period of distance learning, students have developed the resistance to stress and the ability to respond appropriately to the social challenges facing humanity beginning in 2019.

Literature

1. Бурачок О.В., Першин Д.В., Матківський С.В., Бікман Є.С., Кондрат О.Р. Особливості відтворення рівняння стану газоконденсатних сумішей за умови обмеженої вхідної інформації // Ж-л “Розвідка та розробка нафтових і газових родовищ”, № 1(74), С. 82-88.
2. Kremenya V.G. [Coordinator of the Internet-grower VV Fishing; collective author] / Psychology and pedagogy in the pandemic COVID-19: Internet-grower / Kiev: “Yurka Lyubchenka”, 2020. 243p.
3. Lipinskaya K. I. (2019). The peculiarity of the state of agitation in first-year students. http://elar.naiu.kiev.ua/jspui/bitstream/123456789/15556/1/АКТУАЛ.%20ПИТ.%20ПСИХ.%20ЗАБЕЗП.%20.....%20ТА%20НАЦ.%20ПОЛЩ.%20УКР_p134-138.pdf
4. Nikoda K. (2021). Specificity of cognitive-behavioral psychotherapy in the sphere of mental health during the pandemic Covid-19 in the world, 3–10.
5. Panok, V. G. (2021). The results of the study of the psychological state of the participant in the enlightenment process in the minds of the pandemic COVID-19. Visnik of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, 3 (1): 1-6. <https://doi.org/10.37472/2707-305X-2021-3-1-9-1>
6. Shpak M. M. (2021). Psychoemotional state of students in the minds of distance learning. Scientific graduate of Kherson State University. № 4, 115 <https://doi.org/10.32999/ksu2312-3206/2021-4-15>
7. Yurieva, LM, Shornikov, AV (2021). Psychological camp of paramedics during distance learning. Zdobutki clinical and experimental medicine, 1, 156-159. DOI 10.11603 / 1811-2471.2021.v.i1.12008.
8. https://zaxid.net/statti_tag50974/

Стаття надійшла до редакційної колегії 25.11.2022 р.

**ВИЗНАЧЕННЯ ПСИХО-ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ СТУДЕНТІВ
2-ГО КУРСУ ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ПІД ЧАС ДИСТАНЦІЙНОГО
НАВЧАННЯ НА ОСНОВІ АНКЕТУВАННЯ****В.М. Федорак¹, О. Р. Іванців², І. І. Білінський³, В. В. Федорак⁴**

¹Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0671761769, e-mail: fym75@ukr.net;

²Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0989481193, e-mail: olga_ivantsiv@ukr.net;

³Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0987952654, e-mail: bilinskavika@ukr.net;

⁴Івано-Франківський національний медичний університет;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел. 0664811434, e-mail: fvladislav072@gmail.com.

Однією з важливих проблем сьогодення була пандемія Covid-19, яка сколихнула життя людей, зокрема вплинула і на навчання студентів. У результаті чого студентів вишів з початком пандемії перевели на дистанційне навчання. Актуальною для нас стала проблема вивчення психо-емоційного стану студентів в умовах дистанційного навчання, соматичних і поведінкових проявів їхньої тривожності.

Метою статті є оцінити психоемоційний стан, соматичні та поведінкові прояви тривожності у студентів-медиків впродовж дистанційного навчання.

Методи дослідження. Опитано 76 студентів 2 курсу шляхом анонімного анкетування. Для обстеження було використано онлайн-анкету на базі Google Forms, яка включала запитання з метою виявлення психоемоційних та соматичних проявів тривожності. Для досягнення поставленої мети були поставлені наступні завдання: виявити емоційно-поведінкові реакції студентів та дослідити соматичні прояви тривожності за допомогою розроблених опитувальників.

На основі аналізу результатів анкетування виявлено, що всесвітня пандемія Covid-19 була значним соціальним фактором, який впливав на функціонування організму та поведінкові реакції студентів, але більшість із них навчилися контролювати свої емоції та поведінку. Тільки 19,7% респондентів повідомили про збільшення негативних емоцій у повсякденному житті під час дистанційного навчання, тоді як 40,8% повідомили про зниження інтересу до дистанційного навчання порівняно з навчанням

офлайн, відмічали часте відчуття тривоги та апатію. Впродовж дистанційного навчання психоемоційний стан погіршився у близько 25% респондентів.

Вивчивши прояви тривожності на соматичному рівні, ми виявили, що більшість студентів не мали ознак соматичних проявів тривожності, 63,2% студентів ніколи не відчували запаморочення чи головного болю впродовж дистанційного навчання, 75% студентів ніколи не відчували тремору. Фактично, 71,1% з них не відмічали підвищення частоти серцевих скорочень або підвищеного артеріального тиску впродовж дистанційного навчання, але більшість респондентів (56,6%) часто відчували втому або сонливість.

Наші дослідження показали, що світова пандемія мала негативний вплив на функціонування організму та поведінкові реакції студентів. Проте за період дистанційного навчання студенти виробили стресостійкість і навчилися адекватно реагувати на соціальні виклики, які постають перед людством, починаючи з 2019 року.

Ключові слова: дистанційне навчання, студенти, психо-емоційний стан, анкетування.

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЗВ'ЯЗОК РОЗВИТКУ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ, ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТУ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ОСНОВІ АНАЛІЗУ ДАНИХ СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

О.О., Бугерчук¹, М.М. Рожко², Т.І., Матвійків³, О.В. Бугерчук⁴

Івано-Франківський національний медичний університет;

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;

тел. 0997009203, e-mail: buherchuk_ol@ifnmti.edu.ua

Наприкінці 2019 року світ заповнила пандемія вірусу SARS-CoV-2, що змусила мільярди людей навчитись жити в світі, повному нових правил та обмежень. Від початку пандемії лікарі навчались боротись з цим вірусом, а згодом – вивчати та боротись з наслідками та ускладненнями даної хвороби. Відомо, що у більшості інфікованих, особливо в молодому віці, захворювання має легший перебіг, порівняно з особами старшого віку. У деяких пацієнтів захворювання швидко прогресує та розвиваються різноманітні ускладнення. Тому раннє виявлення та своєчасне лікування критичних випадків має вирішальне значення. Метою дослідження було проаналізувати патофізіологічний зв'язок між COVID-19, цукровим діабетом та захворюванням тканин пародонту, опираючись на досвід іноземних фахівців згідно огляду сучасних літературних джерел.

Ключові слова: COVID-19, цукровий діабет, пародонтит, АПФ-2.

Вступ

Дані літератури [1, 2, 3] підтвердили, що більшість пацієнтів із COVID-19 – чоловіки. За даними Nanshan Chen *et al* [1] серед хворих на SARS-CoV-2 реєструється більша кількість хворих чоловіків з наявними супутніми хронічними захворюваннями, аніж жінок, внаслідок слабшої реакції імунної системи.

Станом на сьогодні достеменно невідомою залишається картина довгострокових наслідків перенесеної інфекції [4], але вже можна виокремити основний вплив вірусу на різні системи організму.

Найсильніший вплив коронавірус має на дихальну систему. Наявність хронічних хвороб серця є фактором ризику складного протікання коронавірусної інфекції, але водночас і сама хвороба може викликати проблеми в роботі серцево-судинної системи. Вірус SARS-CoV-2 може впливати на роботу центральної та периферичної нервової системи. Зокрема, це пов'язано з тим, що він є нейроінвазивним, тобто може проникати

безпосередньо в тканини мозку. Коронавірусна інфекція може впливати також на інші органи. У багатьох пацієнтів після одужання спостерігаються проблеми в роботі печінки. Зазнає впливу й ендокринна система. Зокрема помічено зв'язок цукрового діабету і коронавірусної інфекції. При обстеженні стоматологічного статусу пацієнта, хворого на коронавірус, або ж того, що знаходиться в постковідному стані, часто відзначаються скарги на біль у яснах, їхню кровоточивість чи рухомість зубів.

Мета дослідження

Проаналізувати патофізіологічний зв'язок між коронавірусною хворобою, цукровим діабетом та пародонтитом, опираючись на досвід фахівців з різних країн згідно огляду сучасних літературних джерел.

Численними дослідженнями [4, 5] встановлений взаємозв'язок між соматичними захворюваннями і станом органів ротової порожнини, який пов'язаний з порушенням гемодинаміки, метаболізму, імунологічними і нейрорегуляторними розпадами в організмі. Деякі автори [6] відносять захворювання тканини пародонту до так званих «малих симптомів» діабету. Цукровий діабет був визнаний фактором ризику для розвитку захворювань тканин пародонту як в епідеміологічних, так і в перехресних дослідженнях. В однакових вікових і статевих групах частота захворювань тканин пародонту у пацієнтів на тлі цукрового діабету складала 7%, тоді як у пацієнтів без цукрового діабету – 2% [7], що підтверджує зв'язок між цукровим діабетом та пародонтитом. Більше того, є дані [8, 9], що пародонтологічне лікування призводить до поліпшення глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом 2-го типу та метаболічним синдромом, а також до покращення функції нирок.

На тлі коронавірусної пандемії кількість хворих на цукровий діабет та пародонтит почала різко зростати. Тож виникло питання, який саме зв'язок між вірусом SARS-CoV-2, цукровим діабетом та пародонтитом.

Проаналізувавши літературні джерела зарубіжного видання [5, 10, 11, 12], що стосуються SARS-CoV-2 та його ускладнень, зокрема цукрового діабету та захворювань тканин пародонту, було виявлено, що один із факторів, який пов'язує дані захворювання між собою є ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2).

АПФ-2 – ключовий ензим ренін-ангіотензинової системи (РАС) [13], фермент-протеаза, основною функцією якого є розщеплення пептидного гормону ангіотензин I до більш активної форми ангіотензину II. Також цей білок є рецептором для входу в клітину низки вірусів, зокрема коронавірусів SARS-CoV та SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 використовує АПФ-2 як рецептор для проникнення в клітини людини.

Зв'язок між SARS-CoV-2 та цукровим діабетом.

Діабет є одним з найважливіших факторів ризику важкого перебігу COVID-19 та пов'язаної з ним смертності. З іншого боку, нові дані [14, 15] свідчать про специфічний вплив COVID-19 на сам діабет. Випадки вперше виявленого («нового») діабету [14, 16, 17], а також гострих, важких метаболічних ускладнень вже існуючого діабету спостерігалися у людей з COVID-19. Зокрема, були повідомлення про небезпечні для життя зміни метаболізму глюкози, включаючи такі, як діабетичний кетоацидоз (ДКА), гіперосмолярний синдром [14, 15, 18]. Ще більш ніж 15 років тому з'явилися дослідження, які підтверджують той факт, що АПФ-2 у великій кількості виявляється в метаболічних органах і тканинах, включаючи β-клітини підшлункової залози [19, 20]. АПФ-2 є ключовим ферментом у РАС, де він каталізує перетворення ангіотензину II, класичну ефекторну молекулу цього шляху і потужний вазоконстриктор, у вазодилататор – ангіотензин 1–7. Після ендочитозу SARS-CoV-2 знижується експресія АПФ-2 [20, 21], що призводить до шкідливих дій ангіотензину II (в основному, через підтип рецепторів ангіотензину-1). Ці ефекти включають зниження кровотоку до тканин, порушення сигналізації інсуліну, збільшення оксидативного стресу. Як наслідок – зниження секреції інсуліну, ліполіз, глікогеноліз, посилення глюконеогенезу в печінці та скелетних м'язах [22, 23], що, в свою чергу, призводить до інсулінорезистентності. Руйнування β-клітин підшлункової залози вірусом SARS-CoV-2, імовірно, через дію АПФ-2, актуальне як для цукрового діабету 1-го типу, так і для цукрового діабету 2-го типу, де дефіцит інсуліну відіграє ключову роль. Якщо при діабеті 1-го типу інсуліновий дефіцит виникає принаймні частково в результаті аутоімунних процесів, то при діабеті 2-го типу дефіцит інсуліну – здебільшого аномалія, що може розвиватись в результаті глюкозотоксичності до β-клітин після гіперглікемії, що викликана інсулінорезистентністю [24].

Для більш детального вивчення даного питання міжнародною групою провідних дослідників було створено Глобальний реєстр діабету, пов'язаного з COVID-19 (<https://covidiab.e-dendrite.com/>). Мета такого реєстру полягає в тому, щоб охарактеризувати «новий» діабет, пов'язаний з коронавірусною хворобою, дослідити його патогенез, лікування та результати. Окрім того, планується вивчити детальніше клінічний перебіг цукрового діабету у пацієнтів з уже існуючим захворюванням, у яких, на фоні COVID-19, розвиваються важкі метаболічні ускладнення. Реєстр повністю анонімізований та вміщує набір розширених даних для більш детального вивчення питання секреторної здатності інсуліну, інсулінорезистентності, статусу аутоімунних тіл. Такий ретельний підхід до вивчення даної проблематики допоможе більш детально вивчити механізм розвитку цукрового діабету на фоні коронавірусної хвороби.

Зв'язок між SARS-CoV-2 та захворюваннями тканин пародонту.

Починаючи з 2020 року було проведено низку досліджень для встановлення імовірності прямого зв'язку між пародонтитом та характером перебігу коронавірусної хвороби. У статті Marouf *et al* [9] описано дослідження «контроль-випадок», метою якого було встановити, наскільки пародонтит пов'язаний з ускладненням COVID-19. Пацієнтів з діагнозом COVID-19 було відібрано з національних електронних медичних карток медичної корпорації Hamad Medical Corporation (HMC) у Катарі. Було включено пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 з наявними двома позитивними ПЛР-тестами на SARS-CoV-2 та наявною ортопантограмою, зробленою до початку захворювання, щоб дослідити ступінь пародонтиту. Також було отримано інформацію про демографічні та інші відповідні фактори ризику, пов'язані з ускладненнями коронавірусної хвороби, включаючи індекс маси тіла, шкідливі звички (паління), наявність хронічних системних захворювань та ін. Результати проведеного дослідження виявили, що ризик ускладнень COVID-19 був значно вищим серед пацієнтів з середнім та тяжким ступенем пародонтиту, порівняно з пацієнтами з більш легким перебігом або взагалі без нього.

На даний момент, існує декілька версій стосовно того, які саме механізми забезпечують значний зв'язок між пародонтитом та COVID-19. Дослідження, включаючи біоінформативний аналіз, виявили наявність рецепторів АПФ-2 у слизовій оболонці ротової порожнини, включаючи язик, слизову оболонку щік та ясен. Зважаючи на це, можна припустити, що слизова оболонка ротової порожнини може бути потенційним шляхом потрапляння вірусу SARS-CoV-2 в людський організм [25, 26]. Згідно дослідження Takahashi *et al* [27] було виявлено, що культуральний супернатант пародонтопатогенної бактерії *Fusobacterium nucleatum* індукуює експресію АПФ-2 в епітеліальних клітинах альвеол, а також вироблення інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-8 в епітеліальних клітинах дихальної системи людини. Такі результати вказують на те, що збільшена кількість пародонтопатогенних бактерій через погану гігієну ротової порожнини призводить до загостреного перебігу Covid-19. Thodor Balaji *et al* [26] висловив припущення, що важливу роль в інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 клітину-мішень відіграє фурин, який розщеплює S-глікопротеїд на дві субодиниці (S1, S2), після чого рецептор-зв'язуючий домен субодиниці S1 приєднується до АПФ-2, що і підвищує вірулентність SARS-CoV-2. Було висловлено припущення [28, 29], що ротова порожнина, а особливо парадонтальні кишень, можуть виступати в якості вірусного резервуару. Sahni *et al* [30] дослідили, що у патогенезі обох захворювань бере участь нетоз (англ. NETosis – Neutrophil Extracellular Trap) – програмована клітинна загибель нейтрофілів, що супроводжується викиданням ними «тенет» у вигляді ДНК.

Ними було висловлено припущення, що при такому процесі відбувається сильна відповідь Т-хелпера 17, яка при важкому ступені пародонтиту може посилити цитокінетичний шторм при COVID-19. У своєму дослідженні Maruof *et al* [9] також відзначила, що у ковідних пацієнтів з наявними захворюваннями тканин пародонту рівень лейкоцитів та С-реактивного білку у сироватці крові був значно вищим, у порівнянні з непародонтологічними пацієнтами. Це може свідчити про можливий зв'язок такої асоціації через системне запалення.

Висновки

Важливо встановити повне розуміння впливу COVID-19 на ризик розвитку діабету для з'ясування основних механізмів взаємозв'язку.

Поліпшення та підтримка здоров'я ротової порожнини, зокрема тканин пародонту, може стати важливою частиною догляду за пацієнтами за рахунок зниження у них ризику розвитку системних захворювань, що, в свою чергу, може знизити захворюваність на COVID-19.

Література

1. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang and Li Zhang. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 15-21 February; 395(10223): 507–513.
2. Lipsky MS, Hung M. Men and COVID-19: a pathophysiologic review. *Am J Mens Health*. 2020;14(5):1557988320954021.
3. Walter LA, McGregor AJ. Sex- and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):507-9.
4. Chowdhury, Md Rayhan, Mas-ud, Md Atik, Ali, Md Roushan, Fatamatuzzohora, Mst, Shimu, Ajmeri Sultana, Haq, Md Anamul, Islam, Md Ashikul, Hossain, Md Firose, Hosenuzzaman, Md, Islam, Md Mominul, Hasan, Md Faruk, Matin, Mohammad Nurul. Harmful Effects of COVID-19 on Major Human Body Organs: A Review. *Journal of Pure & Applied Microbiology*. 2021; 15(2):500-511.
5. Uday Jain. Effect of COVID-19 on the Organs. *Cureus*. 2020 Aug; 12(8): e9540.
6. P. M. Preshaw, A. L. Alba, D. Herrera, S. Jepsen, A. Konstantinidis, K. Makrilakis and R. Taylor. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012; 55(1): 21–31.
7. Bartolod P.M., Marshal R.I., Georgiov T., Mercado F.B. Periodontal Diseases and Health Condition // Пародонтологія. - 2003.- №3 (28). - С.5-8.
8. Teeuw, W. J., Gerdes, V. E. A., & Loos, B. G. (2010). Effect of periodontal

treatment on glycemic control of diabetic patients: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Care*, 33(2), 421–427.

9. [Nadya Marouf](#), [Wenji Cai](#), [Khalid N. Said](#), [Hanin Daas](#), [Hanan Diab](#), [Venkateswara Rao Chinta](#), [Ali Ait Hssain](#), [Belinda Nicolau](#), [Mariano Sanz](#) and [Faleh Tamimi](#). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2021 Apr; 48(4): 483–491.

10. [Ming Zheng](#) ACE2 and COVID-19 Susceptibility and Severity. 2022 Apr 1;13(2):360-372.

11. [Nirmal Vadgama](#), [Alexander Kreymerman](#), [Jackie Campbell](#), [Olga Shamardina](#), [Christiane Brugger](#), [Genomics England Research Consortium](#), [Alexandra M. Deaconescu](#), [Richard T. Lee](#), [Christopher J. Penkett](#), [Casey A. Gifford](#), [Mark Mercola](#), [Jamal Nasir](#) and [Ioannis Karakikes](#). SARS-CoV-2 Susceptibility and ACE2 Gene Variations Within Diverse Ethnic Backgrounds. *Front. Genet.* 13:888025.

12. [Jerzy Sienko](#), [Izabela Marczak](#), [Maciej Kotowski](#), [Anna Bogacz](#), [Karol Tejchman](#), [Magdalena Sienko](#) and [Katarzyna Kotfis](#). Association of ACE2 Gene Variants with the Severity of COVID-19 Disease—A Prospective Observational Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 12622.

13. [Bornstein SR](#), [Dalan R](#), [Hopkins D](#), [Mingrone G](#), [Boehm BO](#). Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020.

14. [Y. Jie Chee](#), [S. Jia Huey Ng](#), [E. Yeoh](#), Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020). *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jun;164:108166

15. [Juyi Li](#); [Xiufang Wang](#); [Jian Chen](#); et al; COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis; *Diabetes Obes Metab*; 2020 Oct;22(10):1935-1941.

16. [Ting Zhang](#), [Qimin Mei](#), [Zhaocai Zhang](#), [Joseph Harold Walline](#), [Yecheng Liu](#), [Huadong Zhu](#) and [Shuyang Zhang](#). Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* (2022) 20:444.

17. [Catherine E. Barret](#), [Alain K. Koyama](#), [Pablo Alvarez](#), [Wilson Chow](#), [Elizabeth A. Lundeen](#), [Cria G. Perrine](#), [Meda E. Pavkov](#), [Deborah B. Rolka](#), [Jennifer L. Wiltz](#), [Lara Bull-Otterson](#), [Simone Gray](#), [Tegan K. Boehmer](#), [Adi V. Gundlapalli](#), [David A. Siegel](#), [Lyudmyla Kompaniyets](#), [Alyson B. Goodman](#), [Barbara E. Mahon](#), [Robert V. Tauxe](#), [Karen Remley](#), [Sharon Saydah](#). Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention MMWR / January 14, 2022 / Vol. 71 / No. 2.*

18. [Huihui Ren](#), [Yan Yang](#), [Fen Wang](#), Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID19. *Cardiovasc Diabetol* 19, 58(2020).

19. Tikellis C., Wookey P.J., Candido R., Andrikopoulos S., Thomas M.C., Cooper M.E. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes* 2004;53:989-97.
20. T., Tapp R.J., Cooper M.E., Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes & Metabolism*. Volume 47, Issue 2, March 2021, 101204.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271–80.
22. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463–73.
23. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. *Diabetes Metab* 2004;30:498–505.
24. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:709–16.
25. Hao Xu, Liang Zhong, Jiabin Deng, Jiakuan Peng, Hongxia Dan, Xin Zeng, Taiwen Li, and Qianming Chen. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa *Int J Oral Sci.* 2020; 12: 8.
26. Thodur Madapusi Balaji, Saranya Varadarajan, U.S. Vishal Rao, A. Thirumal Raj, Shankaragouda Patil, Gururaj Arakeri and Peter A. Brennan. Oral cancer and periodontal disease increase the risk of COVID 19? A mechanism mediated through furin and cathepsin overexpression. *Med Hypotheses*. 2020 Nov; 144: 109936.
27. Yuwa Takahashi, Norihisa Watanabe, Noriaki Kamio, Sho Yokoe, Ryuta Suzuki, Shuichi Sato, Toshimitsu Iinuma and Kenichi Imai. Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 and Proinflammatory Cytokines Induced by the Periodontopathic Bacterium *Fusobacterium nucleatum* in Human Respiratory Epithelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1352.
28. Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral microbiome and SARSCoV2: Beware of lung coinfection. *Frontiers in Microbiology*, 11:1840.
29. Botros, N., Iyer, P., & Ojcius, D. M. (2020). Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*, 43(4), 325–327.
30. Gupta, S., & Sahni, V. (2020). The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Medical Hypotheses*, 144, 109968.

Стаття надійшла до редакційної колегії 28.11.2022 р.

**THE PATHOPHYSIOLOGY RELATIONSHIP OF THE
DEVELOPMENT OF CORONAVIRUS DISEASE, PERIODONTAL
DISEASES AND DIABETES MELLITUS BASED ON ANALYSIS OF
MODERN LITERATURE SOURCES**

O.O. Bugerchuk¹, M.M. Rozhko², T.I. Matviyukiv³, O.V. Bugerchuk⁴

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, st. Galytska, 2;
ph. 0997009203, e-mail: buherchuk_ol@ifnmu.edu.ua*

At the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus pandemic swept the world, forcing billions of people to learn to live in a world full of new rules and restrictions. From the beginning of the pandemic, doctors learned to fight this virus, and later - to study and fight the consequences and complications of this disease. It is known that most infected people, especially at a young age, have a milder course of the disease compared to older people. In some patients, the disease progresses rapidly and various complications develop. . Therefore, early detection and timely treatment of critical cases is very important. The purpose of the study was to analyze the pathophysiological relationship between COVID-19, diabetes mellitus and periodontal tissue diseases, based on the experience of foreign specialists according to a review of modern literary sources.

Key words: *COVID-19, diabetes mellitus, periodontitis, ACE-2.*

**СУЧАСНА ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****Ю.В. Боцюрко**

*Івано-Франківський національний медичний університет
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
тел.0973017576, e-mail: botsurkoyuriy@gmail.com*

Статини є високоефективними препаратами профілактики та лікування атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. При тривалому застосуванні вони дозволяють знизити серцево-судинний ризик, зменшуючи вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності крові (ХС ЛПНЩ). Однак навіть при поєднанні високодозового режиму статинотерапії з прийомом езетімібу далеко не завжди вдається досягнути цільових показників ХС ЛПНЩ згідно сучасних рекомендацій. Таким чином, існує незадоволена клінічна потреба в нових ліпідзнижуючих препаратах, які можуть знижувати рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності та інші атерогенні ліпопротеїни. Протягом останнього десятиліття було розроблено низку нових препаратів для лікування дисліпідемії, що відображено в даному огляді.

Ключові слова: *ХС ЛПНЩ, статини, інклісіран, інгібітори PCSK9, бемпедоева кислота.*

Вступ

Метою ліпідознижуючої терапії є зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Статини призначаються як препарати першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі крові [1, 3]. Кілька клінічних і генетичних досліджень показали, що при підвищеному рівні ХС ЛПНЩ зростає серцево-судинний ризик, він знижується пропорційно ступеню і тривалості зниження рівня цих ліпопротеїнів [2].

Ряд результатів досліджень продемонстрував, що статини мають доведену ефективність у зниженні серцево-судинного ризику у якості первинної та вторинної профілактики [3]. Тому сучасні настанови щодо лікування холестерину в крові рекомендують призначати статини всім пацієнтам, які мають хронічну ІХС, перенесли інфаркт міокарду, пацієнтам з сімейною гіперхолестеринемією, пацієнтам у віці від 40 до 75 років з діабетом і рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л, а також з метою первинної профілактики пацієнтам, які не мають діабету, проте їх розрахунковий 10-річний ризик смерті згідно шкал SCORE2 та SCORE2-OP внаслідок серцево-судинних подій є високий та дуже високий [1, 4].

Постановка проблеми

Незважаючи на застосування великих доз статинів в поєднанні з езетимібом у значної частини пацієнтів груп високого та дуже високого ризику не вдається досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ [3]. Тому існує клінічна потреба в нових препаратах, які допоможуть ефективно знизити рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та інших атерогенних частинок. У цьому огляді буде зосереджено увагу на нових середниках, спрямованих на зниження ХС ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ), які отримали доказову базу підчас клінічних випробовувань і схвалені для застосування в клінічній практиці Управлінням з харчових продуктів та медикаментів США (FDA).

Виклад основного матеріалу

Нові препарати, які знижують рівень ХС ЛПНЩ.

1. Інгібітори PCSK9. Пропротеїнконвертаза субтилізин/кексин 9 типу (PCSK9) - фермент, який переважно виробляється в печінці, зв'язується з рецептором ЛПНЩ, присутнім на поверхні гепатоцитів, що призводить до його деградації і подальшого підвищення рівня ХС ЛПНЩ в плазмі [5]. Таким чином, інгібування PCSK9 викликає збільшення числа рецепторів ЛПНЩ і подальше зниження рівня ХС ЛПНЩ в плазмі крові. Серед декількох моноклональних антитіл, розроблених проти PCSK9, еволокумаб і алірокумаб були схвалені для клінічного застосування і широко оцінені в численних клінічних випробуваннях. Еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 53%-75% у вигляді монотерапії, що застосовувалася разом із терапією статинами, вводилася пацієнтам з непереносимістю статинів або пацієнтам з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією [6]. У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, еволокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 31% [7]. Алірокумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 39–58% у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і на 11,9–34,3% у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією [8]. Сучасні настанови рекомендують призначати інгібітори PCSK9 пацієнтам з рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л та високим серцево-судинним ризиком, на тлі терапії статинами та езетимібом [1,4].

2. *Інклісіран.* Інклісіран є дволанцюговим ланцюгом рибонуклеїнової кислоти (РНК), кон'югованим з триантенними вуглеводами. Він зв'язується з РНК-індукованим комплексом глушіння (RNA-induced silencing complex), який має властивості рибонуклеази та дозволяє йому розщеплювати мРНК для PCSK9. У результаті інклісіран знижує синтез PCSK9 у рибосомах, збільшує кількість рецепторів для ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів і знижує концентрацію ХС ЛПНЩ [9]. У дослідженні ORION-10, в якому взяли участь загалом 1,560 пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, інклісіран в дозі 284 мг був введений на 1, 90, 270 та 450 день. На 510 день інклісіран знизив рівень ХС ЛПНЩ в плазмі крові на 52,3%. У дослідженні

ORION-11, в якому взяли участь загалом 1,617 пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, інклісіран знизив рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 49,9% на 510 день. Мета-аналіз основних досліджень серцево-судинних подій за участю інгібуючих PCSK9 моноклональних антитіл або інклісірану показав, що результати досліджень ORION 10–11 узгоджуються з результатами 7 досліджень за участю інгібуючих PCSK9 моноклональних антитіл [10]. Інклісіран застосовується парентерально, його характерною ознакою є тривала дія, що дозволяє застосовувати препарат кожні 6 міс. У свою чергу, інгібітори PCSK9 - алірокумаб і еволокумаб зазвичай вводять 1 раз на 2 тижні.

3. *Бемпедоева кислота.* Бемпедоева кислота пригнічує синтез холестерину і жирних кислот у печінці за допомогою інгібування АТФ-цитратліази. Ефективність та безпечність бемпедоевої кислоти в дозі 180 мг 1 раз на добу були підтверджені в ході двох клінічних випробувань за участю 3009 пацієнтів з сімейною гетерозиготною гіперхолестеринемією та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), які одночасно приймають статини. Прийом бемпедоевої кислоти знижував рівень ХС ЛПНЩ на 17-18% в порівнянні з плацебо через 12 тижнів після початку терапії [11]. На відміну від статинів, вона не накопичується в м'язах, що знижує ймовірність виникнення болю і рабдоміолізу. Це створює передумови для застосування бемпедоїдної кислоти в якості альтернативи статинам у випадку їх непереносимості.

Нові препарати, що знижують вміст тригліцеридів (ТГ).

Епідеміологічні, генетичні та клінічні дослідження послідовно демонстрували, що підвищений рівень ТГ у плазмі крові пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [12]. Ізольована гіпертригліцеридемія не вважається причиною атеросклерозу. Проте ліпопротеїни, багаті на ТГ, сприяють утворенню бляшок, що в кінцевому підсумку призводить до високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань [13].

Пемафібрат. Фібрати є добре відомими препаратами, що знижують ТГ і є агоністами пероксисомного проліфератора-активованого рецептора альфа (PPAR α). До них відносяться фенофібрат, безафібрат і гемфіброзил [14]. Мета-аналіз продемонстрував, що фібрати знижують ризик серцево-судинних подій в підгрупі пацієнтів з високим вихідним рівнем ТГ в плазмі крові [15]. Пемафібрат є новим фібратом та першим селективним модулятором PPAR α . Він показує більш ніж в 2500 разів сильнішу активацію PPAR α в порівнянні з фенофібриновою кислотою, активною формою фенофібрату. У порівняльному дослідженні фази 3 за участю японських пацієнтів з рівнем ТГ у плазмі крові від 150 до 500 мг/дл пемафібрат і фенофібрат значно знижували рівні ТГ у плазмі на 46% та 39% відповідно. У групі пемафібрату спостерігалися менш часті побічні явища в порівнянні з групою фенофібрату (2,7% проти 6,8%) [16]. У клінічних випробуваннях, проведених в Японії, в пацієнтів з рівнем ТГ плазми крові ≥ 150 або 200 мг/дл під час прийому терапії статинами пемафібрат знижував рівень ТГ у плазмі крові на 50% від вихідного рівня [17]. Враховуючи, що пемафібрат може запобігти прогресуванню захворювання

у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) з гіпертригліцеридемією, зберігається можливість зниження ризику серцево-судинних захворювань за допомогою пемафібрату у пацієнтів з НАЖХП [18].

Евінакумаб - інгібітор ангіопоетинподібного білку-3 (ANGPTL3). Ангіопоетинподібний білок-3 регулює рівні ТГ і ХС ЛПВЩ в плазмі шляхом інгібування ЛПЛ і ендотеліальної ліпази. Евінакумаб - моноклональне антитіло людини, яке інгібує ANGPTL3. При застосуванні евінакумабу у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (дослідження ELIPSE) на тлі застосування статинів внутрішньовенна інфузія евінакумабу (15 мг/кг маси тіла) кожні 4 тижні знижувала рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 49% та рівень ТГ у плазмі крові на 50%. [19]. У дослідженні за участю пацієнтів з рефрактерною гіперхолестеринемією, незважаючи на прийом інгібіторів PCSK9 та при максимальній переносимій дозі статинів, з або без езетимібу (середнє значення ХС ЛПНЩ 150 мг/дл), евінакумаб знижував рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові більш ніж на 50% у максимальній дозі (450 мг/тиждень вводиться підшкірно в дозі 15 мг/кг маси тіла, що вводиться внутрішньовенно з інтервалом 4 тижні) [20].

Висновки

Метою ліпідознижуючої терапії є зниження ризику розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. Статини та езетиміб є препаратами першої та другої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у плазмі, важливого фактора серцево-судинного ризику згідно сучасних рекомендацій. Однак навіть при оптимальній терапії цими препаратами не вдається досягнути цільових показників ХС ЛПНЩ. Тому розробка та застосування препаратів, здатних посилити ефект статинів та езетимібу, є перспективним та важливим напрямком. Інклісіран, блокатор синтезу PCSK9, показує порівнянні ефекти з моноклональними антитілами PCSK9 щодо зниження рівнів ХС ЛПНЩ, проте має перевагу щодо тривалості дії (можливість парантерального введення 1 раз на 6 місяців). Бемпедоева кислота, інгібітор АТФ-цитратліази, суттєво знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та може використовуватись в лікуванні пацієнтів з непереносимістю статинів. Пемафібрат, перший селективний модулятор PPAR α , показує сприятливий баланс користі та ризику порівняно з фенофібратом. Евінакумаб, моноклональне антитіло-інгібітор ангіопоетинподібного білку-3, знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові у пацієнтів з рефрактерною гіперхолестеринемією, які лікувалися максимально переносимими дозами статинів та інгібіторами PCSK9. Є всі передумови того, що ці нові ліпідознижуючі препарати можуть бути використані в клінічній практиці в Україні найближчим часом.

Література

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC).
2. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:823–8.
3. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 HA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3168–209.
5. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res.* 2018;122:1420–38.
6. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:331–40.
7. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:341–50.
8. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12:390–6.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382:1520–30.
10. Cordero A, Santos-Gallego CG, Facila L, Rodriguez-Manero M, Bertomeu-Gonzalez V, Castellano JM, et al. Estimation of the major cardiovascular events prevention with inclisiran. *Atherosclerosis.* 2020;313:76–80.
11. Bays HE, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM, Jr, Laufs U, et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol.* 2020;14:649–59.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32:1345–61.
13. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118:547–63.

14. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. *Diabetes Metab J.* 2020;44:213–21.
15. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:1875–84.
16. Ishibashi S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H, Yamashita S, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial. *J Clin Lipidol.* 2018;12:173–84.
17. Arai H, Yamashita S, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S, et al. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. *Atherosclerosis.* 2017;261:144–52.
18. Hatanaka T, Kosone T, Saito N, Takakusagi S, Tojima H, Naganuma A, et al. Effect of 48-week pemafibrate on non-alcoholic fatty liver disease with hypertriglyceridemia, as evaluated by the FibroScan-aspartate aminotransferase score. *JGH Open.* 2021;5:1183–9.
19. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711–20.
20. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ES, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:2307–19.

Стаття надійшла до редакційної колегії 30.11.2022 р.

MODERN HYPOLIPIDEMIC THERAPY (LITERATURE REVIEW)

Y.V.Botsiurko

*Ivano-Frankivsk National Medical University
76000, Ivano-Frankivsk, str. Galytska, 2;
ph.0973017576, e-mail: botsurkoyuriy@gmail.com*

Statins are highly effective drugs for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases. With prolonged use, they can reduce cardiovascular risk by reducing the cholesterol content of low-density blood lipoproteins (LDL-C). However, even with a combination of a high-dose regimen of statin therapy with the use of ezetimib, it is not always possible to achieve the targets of LDL-C according to modern recommendations. Thus, there is an unmet clinical need for new lipid-lowering drugs that can lower cholesterol levels of low-density lipoproteins and other atherogenic lipoproteins. Over the past decade, a number of new drugs have been developed to treat dyslipidemia, which is reflected in this review.

Key words: *LDL cholesterol, statins, inclisiran, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid.*

**ЖИТТЄВІ ДРАМИ ПОВСТАНСЬКОГО ХІРУРГА «ПАСТЕРА»
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ СУДОВОЇ СПРАВИ ГАЛУЗЕВОГО
АРХІВУ СБУ): ДО 80-РІЧЧЯ СТВОРЕННЯ УПА**

І. Д. Любчик

*Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
0973274299; e-mail lubczyk-79@ukr.net*

Зважаючи на цьогорічні виклики війни і ювілейну дату – 80 річчя з часу створення УПА прагнемо пригадати призабутих повстанських постатей, чия діяльність була зосереджена не стільки на військовій боротьбі – скільки на боротьбі за людське життя. Метою статті є розкрити сторінки життя у повстанському підпіллі, на той час ще не дипломованого хірурга «Пастера». Вперше намагатимемося це робити, через судову справу Олексія Миколайовича Зеленюка, з галузевого архіву СБУ в Івано-Франківській області. Його життя це драма нескореного українця, який народився на Вінниччій, вчився і розпочав свою лікарську практику на Одещині, він повстанську боротьбу з окупаційними режимами у білому халаті на Станіславщині (нині Івано-Франківщина), а після тяжких поневірянь у засланні продовжив свою лікарську діяльність на Львівщині.

***Ключові слова:** Українська повстанська армія, «Пастер», Олексій Зеленюк, хірург, повстанський шпиталь, Червоний хрест, Прикарпаття*

Вступ

Відродження української нації, її звияжництво у період тривалого світоглядного і військового протистояння, а сьогодні повномаштабної війни, тільки посилюють інтерес громадськості до вивчення історії українського народу, збереження пам'яті, особливо його національно-визвольних сторінок. Визвольна боротьба українського народу щедро вписана героїчними сторінками в новітній історії України. Проте навіть на четвертому десятку років після відновлення української незалежності, окремі імена з когорти повстанської персоналістики є часто забуті, загублені, або, що не менш важливо спотворені. Запропоноване нами дослідницьке поле тільки актуалізуються цьогоріч викликами війни і ювілейною датою – 80 річчя з часу створення Української Повстанської Армії. Серед призабутих повстанських постатей, хочемо згадати тих, чия діяльність була зосереджена не стільки на військовій боротьбі – скільки на боротьбі за людське життя. Своєрідна життєва драма, на той час ще не дипломованого повстанського хірурга «Пастера» (Зеленюка

Олексія Миколайовича) дивує, в окремих ситуаціях вражає, а загалом, в умовах сучасних викликів, ніби повчає і надихає.

Тривалий час постать повстанського хірурга О. Зеленюка на псевдо «Пастер» була практично не відома пересічному читачеві, як і загалом в історіографічному просторі України. Перша спроба привідкрити завісу його діяльності була зроблена у Літописі УПА [1], окремі згадки траплялися у довідкових виданнях [2, с. 491]. Однак будемо відверті, що інформація часто перекручена і не завжди достовірна. Певним відкриттям постаті О. Зеленюка була публікація його спогадів у Львові в 2003 р. [3].

Переконуємося, що вироблення саме державницького погляду на вітчизняну історію повинно базуватися на якомога повнішому вивченні наявних історичних джерел, публікації раніше невідомих документів. Тільки розширення джерельної бази дозволить розкрити всю повноту і складність, масштабність і значущість подій, героїзм і трагізм буття української нації загалом і окремих представників зокрема у ті буремні роки.

У запропонованій студії вперше намагатимемося розкрити діяльність повстанського хірурга «Пастера» на теренах Прикарпатського краю, через пласт архівних матеріалів, зокрема судову справу Олексія Миколайовича Зеленюка, з якою мали можливість ознайомитися у галузевому архіві СБУ в Івано-Франківській області [4]. Зі слідчої справи бачимо, що О. Зеленюка звинувачували «у приналежності до контрреволюційної організації українських націоналістів». Вивчаючи сторінки протокольних допитів О. Зеленюка, подиву гідна його відданість лікарській справі, яку він доопановував у повстанських шпиталях, де був примушений обставинами вправно володіти скальпелем. На перших порах, біографія О. Зеленюка здавалося була звичайною для пересічного юнака, хто визначився стати медиком, поєднуючи навчання і практику. Однак подальші події, роки воєнних окупацій, самовиживання випробовували О. Зеленюка у яких він не зрадив не тільки основним обов'язкам лікаря і громадянина, а загальнолюдським принципам.

У процесі слідства, яке тривало впродовж лютого – липня 1947 р. було проведено 18 допитів особисто О. Зеленюка. Більшість з них проводилися вночі, тривалістю від 3 і навіть до 6 год, часто прокручувалися одні і ті ж питання, з метою вивідати якомога більше інформації.

О. Зеленюк народився у с. Жабокрич Крижопільського району Вінницької області 1924 р. у селянській багатодітній сім'ї, де окрім нього були сестра Марія (1917), сестра Олександра (1928), і брат Павло (1914), які проживали у рідному селі. Складні будні насильницької колективізації початку 1930-х років торкнулися і сім'ї Зеленюків. На допиті у слідчого батько Олексія – Микола Зеленюк зізнався, що у 1932 р., був репресований радянською владою за невиконання хлібозаготівель, за що у нього відібрали зібраний

урожай і він змушений був переїхати до Одеси, де працював до німецької окупації [4, Арк.149-150].

З відповідей самого О. Зеленюка стає зрозумілим, що впродовж 1937 – 1940 рр. він вчився в Одеському медичному училищі, яке закінчити йому не вдалося. Проте вже під час навчання він працював в експериментальній лабораторії хірургічної клініки Одеського медичного інституту, де набрався практичного досвіду, асистуючи професорам при операціях. З травня 1940 р. пішов працювати санітаром в Першу міську лікарню м. Одеси, а у жовтні 1940 р. Одеський відділ здоров'я направив О. Зеленюка у Станіславську область, де він почав працювати шкільним лікарем, згодом лікарем у містах Перегінськ та Калуш.

У Калуші, відбулося знайомство О. Зеленюка з українським підпіллям, коли його запросили до хворого у с. Мостище. Саме тоді йому запропонували медичну опіку повстанців і доставили у ліс поблизу с. Росточки, у повстанський госпіталь «Амікуса». Пробувши там два тижні О. Зеленюк, був переведений у повстанську сотню «Літуна», а згодом у жовтні 1944 р. у повстанський госпіталь с. Камінь Перегінського району. Часто йому доводилося виходити до ранених та хворих у села Берлоги, Петранку, Топольськ Перегінського району. Проте загалом, зі слідчої справи, як і самих спогадів, стає зрозумілим, що участь в українському підпіллі для О. Зеленюка було радше випадковістю, а ніж свідомим кроком. У цьому контексті цікавим було і обрання йому псевда «Пастер». Зі слідчої справи довідуємося, що у вересні 1944 р., у повстанському госпіталі біля с. Розточки, один з повстанців назвав О. Зеленюка по кличці «Пастер» (очевидно ім'ям відомого французького хіміка і мікробіолога Луї Пастера) і з того часу, як він сам стверджував, повстанці несподівано для нього самого називали його «Пастер», а він сам підписувався цією кличкою на писаних медичних рецептах і інших повстанських документах.

Перебування О. Зеленюка у повстанському госпіталі було не тривале. Вже у жовтні 1944 р. він заявив керівнику боївки «Літуну», що хворий і не може бути при сотні. Тому його відвели у с. Камінь до станичного керівника ОУН «Крука», який передав О. Зеленюка під опіку і охорону до місцевого жителя Петра Лалака, на псевдо «Чорний». З того часу він знаходився у с. Камінь, а повстанці «Чорний» і «Проклятий» завжди знаходилися при ньому, якщо він виходив куди-небудь до хворих.

На допитах О. Зеленюк визнав, що перебуваючи у с. Камінь zorganizував там медичний пункт у домі місцевого господаря Миколи Василюшина, де проводив хірургічні операції ранених повстанців. Повстанський шпиталік як він пригадував був облаштований у світлій господарській хаті. Передопераційна й операційна кімнати вибілені, підлоги помальовані олійними фарбами. Кімнати з широкими вікнами, добре освітлені денним

світлом. Власне обійстя місцевого господаря М. Василюшина часто було місцем зустрічі повстанського медичного персоналу, огляду хворих, передачі медикаментів. Про такі зустрічі О. Зеленюк згадував: літом 1945 р. з медичною сестрою УПА «Степанівною», яка з іншими дівчатами (біля 6 осіб) робили із бинтів і вати індивідуальні пакети, а також восени 1946 р. отримував від Українського Червоного Хреста хірургічні інструменти, зокрема анатомічний пинцет, шлунковий зонд і скальпель.

Життя О. Зеленюка в УПА – це складні будні, у яких він не тільки часто рятував життя повстанців, а сам боровся у різний спосіб за виживання ховаючись на горищах, в оборогах з сіном від енкаведистів, перед фронтовиками вдавав вчителя-біженця. Умови в яких доводилося «Пастеру» надавати медичну допомогу, або навіть оперувати, подиву гідні сучаснику. Багато про такі випадки він зізнається під час допиту, а пізніше описує у своїх спогадах. О. Зеленюк пригадував коли у лютому 1945 р. станичний ОУН села Камінь інформував його, що в домі М. Василюшина знаходиться хворий повстанець. Раненим в праву руку виявився учасник боївки на псевдо «Гарковенко». Оглянувши раненого і встановивши, що він заражений гангреною О. Зеленюк запитав, чи згідний він на операцію, результат якої в такому стані міг бути летальним. Зі слів самого О. Зеленюка, тільки на наступний день йому повідомили що «Гарковенко» згідний на операцію. Переконавшись в цьому від нього самого, О. Зеленюк вказав на ампутацію руки до плечового суглоба [4, Арк. 104]. У проведенні операції йому допомагала медсестра на псевдо «Невідома».

Цікаво, що ця операція наскільки залягла у пам'яті О. Зеленюка, що він згадує про неї і у своїх спогадах нотуючи: « Від часу поранення минуло вже два тижні. Рука нижче рани почорніла, і незабаром ішемічна гангрена перейшла в газову... Дівчата готують все необхідне до операції. Найперше виварюють лляне полотно на операційне поле. Не можу знайти пилки для перетину плечевої кістки... У мене виникає ідея. В селі є кузня, там повинна бути пилка для заліза, а якщо вона ріже залізо, то і кістку перепиляє. Приносять з кузні пилку, всю вкриту іржею та мазутом. Дівчата труть її піском, промивають бензином, якое не скоро, але дуже добре почистили. Дуже довго варять її... Операцію проводжу під ефірним наркозом, пилкою легко перерізую плечову кістку. Ампутація третини плеча лівої руки. Стрілець видужав і через місяць пішов додому до Брошнева. Він і дотепер там мешкає. Я добре пам'ятаю операцію через ту пилку, і повертаючись спогадами до неї впевнений, що не мої знання хірурга, а воля Божа стримала хлопця при житті» [3].

Серед подібних випадків на допиті він пригадував, як літом 1945 р. станичний «Крук» привів до нього двох невідомих, які заявили, що в с. Берлоги Перегінського району знаходиться два ранених повстанці, яким

необхідна медична допомога. «Оглянувши раненого «Сокола» я побачив, що окрім поранення в живіт у нього загноїння ніг від обмороження. Тому довелося ампутувати пальці однієї ноги, які були сильно пошкоджені загноїнням. У другого повстанця, встановив закритий перелом кисті голені, наклав на рану дерев'яну шину і забинтував. При цьому біля цих ранених повстанців знаходився бувший в 1940–1941 рр. завідувач сільським клубом с. Берлоги, який доглядав за раненими і надавав їм допомогу» [4, Арк. 111].

Серед тих кого доводилося лікувати «Пастеру», він пригадував раненого у ногу «Партизана» – чотовий із сотні «Журавля», якому влітку 1945 р. у повстанському шпиталіку с. Камінь ампутував ногу, а восени 1945 р. провів хірургічну операцію з видалення перебитої кісті ключиці повстанцю на псевдо «Зяць» [4, Арк. 51-52].

У побутовому забезпеченні «Пастера», часто сприяла провідниця ОУН «Калина», яка передавала йому шапку, піджак, сорочку та інші речі. Продукти харчування постачали його охоронці «Чорний» і «Проклятий». Адже за час коли «Пастер» був у підпіллі ніякого зв'язку з родичами не мав. З допитів О. Зеленюка частково довідуємося про локації його конспірацій, де він зізнався, що до жовтня 1946 р. скривався у спеціальних домашніх бункерах у стодолі під сіном у «Чорного», у господаря М. Василюшина, у «Притули» в коридорі за стіною, а з жовтня 1946 р. у бункері в господаря А. Камінського [4, Арк.126].

Під час допиту О. Зеленюку було пред'явлено багато медичних рецептів, які були виписані ним на багато повстанських псевдо, що викликали особливу зацікавленість слідчих. Проте його відповідь була однозначною – не знаю. Обуренню слідчих не було меж. Як не знаєте, якщо виписували рецепт? О. Зеленюку приходилося пояснювати що на деяких рецептах не вказано, хто хворий, тобто кому необхідно лікарство з тією метою, щоб хворий міг придбати ці лікарства в аптеці. Окрім того, деякі лікарства він виписував в двох екземплярах, на одному з яких вказував псевдо хворого, на другому псевдо не вказував. Це робилося, як він сам стверджував, для того, щоб по рецепту, де не вказувалося псевдо можна було придбати лікарство в аптеках, а по рецепту де було вказане псевдо, можна було придбати лікарство в аптеках ОУН-нівського підпілля. На допиті 25 червня 1947 р. «Пастеру» було пред'явлено писані ним рецепти на лікарства для повстанців «Шершеня», «Олелька», «Козака», «Богдана», «Литуна», «Чорноморця», «Орла», «Марусі», «Улана» [4, Арк.129].

Звичайно, що прислужників радянської системи чи не найбільше цікавили спільники з підпілля, а тому вони часто повторювали запитання з метою все ж почути бажану відповідь. Проте ніякого прізвища під час допиту «Пастер» не видав.

У процесі вивчення слідчої справи стає зрозумілим, що серед медичних

спільників О. Зеленюка були не тільки українці краю, а і представники інших регіонів України і національностей. Зокрема єврей «Амікус», який завідував повстанським госпіталем поблизу с. Розточки, лікар-грузин на псевдо «Новокаїн», який теж працював у цьому ж госпіталі і неодноразово як санітар допомагав «Пастеру» під час проведення хірургічних операцій, а також повстанський лікар «Полтавець», який був уродженцем Полтавської області [4, Арк.33]. Частими були питання «Пастеру»: «Хто постачав госпіталь продовольством і медикаментами?». На що він завжди впевнено відповідав не знаю, оскільки цим ніколи не цікавився.

У лютому 1947 р. повстанське підпілля О. Зеленюка припинилося, оскільки він був арештований. Відповідаючи на питання: «Де і при яких обставинах був затриманий», О. Зеленюк стверджував: «Я був затриманий 13 лютого 1947 р. в хаті А. Камінського у с. Камінь Перегінського району. При затриманні у мене вилучили пістолет і до нього два патрони. При обшуку будинку господаря знайшли бункер в stodолі в сіні, де я скривався з жовтня 1946 р. і до лютого 1947 р.». На допиті самого господаря А. Камінського на обійсті якого був затриманий «Пастер», він зізнався, що це сам О. Зеленюк запропонував йому вирити в stodолі бункер, де він сам мав скриватися з повстанцями [4, Арк.140].

У процесі слідства 22 травня 1947 р. О. Зеленюку було організовано допит і очну зустріч з батьком, з яким він не бачився 7 років, медсестрою Ольгою Грозберг з с. Рошнів на Тисменщині на псевдо «Дар'я» [4, Арк. 141], а 21 липня 1947 р. з священником с. Мостище – о. Ігнатієм Гункевичем [4, Арк. 156-157]. Допитували і брата О. Зеленюка – Павла, однак допит здійснювали у Крижополі. Брат Павло був на фронті, мав три поранення і був демобілізований по інвалідності. Однак під час допиту, називаючи усіх членів сім'ї по порядку, ніби забуває про Олексія і тільки згодом згадує про нього, наголошуючи, що «з 1939 р. і до сьогодні з ним не зустрічався і не знає де він знаходиться» [4, Арк. 146].

Енкаведист, який затримував Зеленюка даючи свідчення пригадував під час допиту: «Коли Зеленюка доставляли в Рожнятівський МДБ він всю дорогу просив, щоб його розстріляли, але ми його запевняли, що не розстріляємо і здамо його в МДБ» [4, Арк. 180].

О. Зеленюк був засуджений польовим трибуналом в Станиславові на десятирічне ув'язнення, яке відбув у концтаборі «Мінлага», Інта, вийшовши на волю у 1956 р. У 1964 р. О. Зеленюку вдалося поновитися на перший рік навчання у Львівському державному медичному інституті та в 1971 р. здобути диплом лікаря з відзнакою і влаштуватися працювати лікарем на Львівщині. Помер лікар, повстанський хірург, щирий патріот своєї держави О. Зеленюк 27 листопада 2004 р.

Висновки

Підсумовуючи свою коротку студію з історії звитяжної національно-визвольної боротьби українських повстанців, проти нацистських і радянських окупантів, можемо стверджувати, що постать повстанського хірурга на псевдо «Пастер» в умовах сьогоднішньої російсько-української війни є добрим прикладом служіння своїй нації. На основі слідчої справи, яка зберігається в архіві СБУ Івано-Франківської області ми вперше намагалися привідкрити раніше невідомі, або спростувати перекручені і спотворені сторінки з життя і періоду повстанської боротьби лікаря О. Зеленюка. Його життя це драма нескореного українця, який народився на Вінничині, вчився і розпочав свою лікарську практику на Одещині, боротьбу з окупаційними режимами в лавах УПА у білому халаті вів на Станіславщині (нині Івано-Франківщина), а після тяжких поневірянь у засланні продовжив свою лікарську діяльність на Львівщині.

Література

1. Літопис УПА. Т. 23. Медична опіка в УПА / Ред. Модест Ріпецький. Торонто: Літопис УПА, 1995. 326 – 328
2. Реабілітовні історією. Івано-Франківська область: Т.5. – Т.3.: Долинський, Калуський і Рожнятівський райони / Упорядник Л. Варзарук. – Івано-Франківськ: Місто НВ, 2002. 596 с.
3. Зеленюк О. З пережитого... Спогади / Львівський національний університет імені Івана Франка, Інститут літературознавчих студій, Наукова бібліотека. – Львів, 2003. – 124 с: іл.
4. Галузевий державний архів Служби Безпеки України в Івано-Франківській області. Фонд 5. Спр. 10267П, (Слідча справа Зеленюка Олексія Миколайовича). – 233 арк.

Стаття надійшла до редакційної колегії 30.11.2022 р.

LIFE DRAMAS OF AN INSURGENT SURGEON «PASTEUR» (BASED ON THE MATERIALS OF THE COURT CASE OF THE BRANCH ARCHIVE OF THE SSU): TO THE 80TH ANNIVERSARY OF THE FOUNDATION OF THE UKRAINIAN INSURGENT ARMY.

I.D. Lyubchyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University
76018, Ivano-Frankivsk, 2 Halytska Street;
tel. 0973274299, e-mail: lubczyk-79@ukr.net*

Considering this year's challenges of the war and the anniversary date - the 80th anniversary of the foundation of the Ukrainian Insurgent Army, we want to draw attention to the forgotten insurgent figures, whose activities were focused not so much on the military struggle, but on the struggle for human life. The article's purpose is to reveal the pages of life in the insurgent underground at that time, not yet a certified surgeon, «Pasteur». For the first time, we will try to do this through the court case of Oleksiy Mykolayovych Zelenyuk, from the branch archive of the SSU in the Ivano-Frankivsk region. His life is the drama of an unconquered Ukrainian who was born in Vinnytsia, studied and began his medical practice in Odesa, led the insurgent struggle against the occupation regimes in a white coat in Stanislav region (now Ivano-Frankivsk region), and after severe wanderings in exile, continued his medical practice in Lviv Region.

Key words: *Ukrainian insurgent army, «Pasteur», Oleksiy Zelenyuk, surgeon, insurgent hospital, Red Cross, Prykarpattia.*

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Атаманюк Олег Юрійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

Білінський Ігор Ігорович – асистент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Бєлінський Микита Вадимович – аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету

Боцюрко Юрій Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства

Бугерчук Олександр Вікторович – кандидат медичних наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету.

Бугерчук Ольга Олександрівна – асистент кафедри стоматології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

Вакалюк Ігор Петрович – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету

Вербовська Ольга Степанівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кардіологічного відділення КНП Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради

Волинський Денис Андрійович – асистент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету.

Іванців Ольга Романівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Козлова Ірена Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

Кошель Іванна Василівна – доктор медичних наук, професор кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

Кулаєць Надія Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент, докторант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринств Івано-Франківського національного медичного університету.

Левандовська Христина Василівна – кандидат медичних наук, асис-

тент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету.

Любчик Ігор Дмитрович – доктор історичних наук, професор кафедри українознавства і філософії Івано-Франківського національного медичного університету

Максименко Ярослав Романович – аспірант кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету

Мартинів Ілона Володимирівна – кандидат медичних наук, лікар-кардіолог кардіологічного відділення КНП Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради

Матвійків Тарас Ігорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології Івано-Франківського національного медичного університету.

Рожко Микола Михайлович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України.

Середюк Нестор Миколайович – доктор медичних наук, професор., завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету.

Скаун Олексій Зеновійович – аспірант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету.

Совтус Олег Федорович – завідувач відділення інтервенційної кардіології та кардіохірургії КНП Центральна міська клінічна лікарня Івано-Франківської міської ради

Федорак Володимир Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету.

Федорак Владислав Володимирович – студент медичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету.

Федоров Сергій Валерійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

При підготовці рукописів статей, які подаються в редакцію “Прикарпатського вісника НТШ” слід дотримуватись таких правил:

1. Стаття повинна містити короткий вступ, формулювання завдань (проблем) та виклад отриманих автором (співавторами) нових результатів. Не допускається переказ відомих фактів, наведення посилань на неопубліковані роботи.

2. В редакцію подаються:

– рукопис статті (включаючи ілюстрації і таблиці), надруковані на білому папері формату А4;

– рецензії на статтю (внутрішню і зовнішню);

– відомості про авторів;

– електронний варіант статті.

3. Мова статті повинна бути українською або англійською. Обсяг не повинен перевищувати 20 сторінок.

4. Статтю слід оформити так: УДК, назва роботи; прізвище та ініціали автора (співавторів), місце праці (назва організації, повна поштова адреса, контактний телефон, електронна пошта), текст анотації, ключові слова, текст статті, список літератури.

Якщо мова статті українська (англійська), то після статті усі перераховані елементи від назви роботи до ключових слів включно подаються англійською (українською) мовою.

5. Формули, які нумеруються, обов’язково слід подавати окремим рядком. Нумерувати тільки ті формули, на які є посилання.

6. Використана література подається загальним списком (за алфавітом або у порядку посилань на джерела в тексті статті) та оформляється згідно з вимогами ВАК України (бюлетень №3, 2008 р.). Іноземна література пишеться мовою оригіналу. Посилання на відповідні джерела подаються в тексті у квадратних дужках, наприклад [4]. Зразки бібліографічного опису книги, статті, тез доповідей конференцій:

1. Кондрат Р.М. Підвищення газонафтоконденсатовіддачі родовищ / Р.М.Кондрат // Нафтова і газова промисловість. – 1992. – №2. – С. 35-38.

2. Бойко В.С. Проводка горизонтальних і похилих свердловин як метод ефективного освоєння і розробки покладу / В.С.Бойко, Р.В.Бойко // Стан, проблеми і перспективи розвитку нафтогазового комплексу Західного регіону України: Тези доповідей і повідомлень наук.-практ. конф. (Львів, 28-30 березня 1995 р.). – Львів, 1995. – С. 150.

7. Рукопис підписується автором (співавторами).

8. На окремому аркуші слід вказати прізвище, ім’я та по-батькові автора (співавторів), науковий ступінь, вчене звання, займану посаду (у кінці кожного випуску журналу формуємо відомості про авторів).

**Електронний варіант статті
повинен задовольняти таким вимогам:**

1. Стаття набирається у редакторі Microsoft WORD 2007/2010/2013/2019 на аркуші формату B5 182x257 мм, поля (мм): верхнє – 20, нижнє – 10, внутрішнє – 30, зовнішнє – 20. Файл повинен мати розширення docx. Файли статей з розширенням doc, що містять формули, **не приймаються**.

2. **Основний текст** набирається таким чином:

2.1. Стиль «звичайний», гарнітура Times New Roman (Cyr), кегль 12, абзацний відступ – 0,75 мм, міжрядковий інтервал – «одинарний».

2.2. Порядок набору:

УДК (Times New Roman (Cyr), кегль 12, без абзацного відступу, вирівнювання – зліва).

Назва **статті** (Times New Roman (Cyr), кегль 12, bold, прописом, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру, відбивки зверху і знизу – 9 пт).

Ініціали, прізвище автора (співавторів) (Arial (Cyr), кегль 12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру).

Назва **організації, її повна поштова адреса, адреса електронної пошти** (Times New Roman (Cyr), кегль 12, italic, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру, відбивка знизу – 9 пт).

2.3. Відбивки по тексту не використовуються за винятком підрозділів статті (підрозділи, підпункти і т. п. відділяються відбивками «перед» – 9, «після» – 6).

3. Для набирання **формул** використовується вбудований у Microsoft Office, починаючи з Word 2007, конструктор формул. **Забороняється** використовувати для набору формул Microsoft Equation v. 3.0, який був у старих версіях Word.

Для наочності рекомендується формули відділяти відбивками зверху і знизу – 6 пт.

4. **Таблиці** повинні бути складені лаконічно, зрозуміло і містити мінімальні відомості, необхідні для ілюстрування тексту статті

Назва таблиці: Times New Roman (Cyr), кегль 12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру, відбивка зверху – 6 пт.

5. **Ілюстрації** до статей (схеми, графіки, діаграми) повинні бути виконані у растровому (векторному) форматах (BMP, TIF, PCX, JPG, GIF; CDR) і додаватися окремим файлом. Забороняється використовувати **графічний редактор MS WORD!!!** Ілюстрації типу фотографій повинні бути проскановані з роздільною здатністю не менше 400 dpi і/або додаватися в оригіналі.

Ілюстрації, перескановані з періодики, не приймаються!

Підписи до ілюстрацій: Times New Roman (Cyr), кегль 11-12, bold, без абзацного відступу, вирівнювання – по центру.

Написи на ілюстраціях виконуються гарнітурою Arial.

**ПРИКАРПАТСЬКИЙ ВІСНИК
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА**

ПУЛЬС

2022. – № 18(66)

138 с.

Відповідальний за випуск	<i>Ігор ЛЮБЧИК</i>
Літературна редакція	<i>Ігоря ЛЮБЧИКА</i>
Комп'ютерна верстка	<i>Еліни ЧЕРНОВОЇ</i>
Комп'ютерна правка	<i>Ігоря ЛЮБЧИКА</i>
Коректура	<i>Ігоря ЛЮБЧИКА</i>

Підписано до друку 28.12.2022 р.
Формат 60x84/8. Папір офсет. Гарнітура “Times New Roman”.
Друк на різнографі. Ум.-друк. арк. 7,2.
Наклад 100 пр. Зам. № 32

Видавець
Івано-Франківський національний медичний університет
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №2361 від 05.12.2005 р.