

Eastern Ukrainian Medical Journal

ISSN 2663-5909



7 - 1 (2019)

eumj.med.sumdu.edu.ua

*Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine
Министерство образования и науки Украины*

Eastern Ukrainian Medical Journal

***Східноукраїнський медичний журнал
Науковий журнал***

***Восточноукраинский медицинский журнал
Научный журнал***

Том 7 № 1' 2019

*Заснований у 1994 році
Founded in 1994
Основан в 1994*

*Суми Сумський державний університет
Sumy Sumy State University
Сумы Сумский государственный университет*

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 12 від 23.05.2019 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Україна

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy, 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergilevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорелов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффільдський Університет, Шеффільд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Медичинський інститут, Вільнюс, Латвія;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

М. О. КіндрукГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ НАВЧАЛЬНОЇ
ДІЯЛЬНОСТІ УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО
ШКІЛЬНОГО ВІКУ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА СТАН
ЗДОРОВ'Я

1

**Є. Л. Коваленко, О. К. Мелеховець,
В. Ф. Орловський, Ю. В. Мелеховець**ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

11

М. О. KindrukHYGIENIC ASPECTS OF EDUCATIONAL
ACTIVITY OF SECONDARY SCHOOL
CHILDREN AND ITS IMPACT ON HEALTH**Ye. L. Kovalenko, O. K. Melekhovets,
V. F. Orlovskiy, Yu. V. Melekhovets**HYPERURICEMIA AS A RISK FACTOR
OF ARTERIAL HYPERTENSION

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

**Ю. В. Сміянов, Ю. В. Лахтін,
А. М. Романиук, О. В. Білоножко**ЩІЛЬНІСТЬ ПРИЛЯГАННЯ
РЕСТАВРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ДО
ЕМАЛІ ЗУБІВ З РІЗНИМ ФОРМУВАННЯМ
КРАЮ КАРІОЗНОЇ ПОРОЖНИНИ

20

Н. Г. Малиш, М. Д. Чемич, О. В. КузьменкоШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА
ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ В
УКРАЇНІ

28

Е. Й. Архій, Л. Б. Прилипко, Б. М. ГалайОЦІНКА ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ НА
ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ
З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

39

О. В. Петюніна, М. П. Копиця, Л. Л. ПетеньоваПОЛІМОРФІЗМ T786C ГЕНА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ,
ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР
РОСТУ А ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА
З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

48

Н. Г. РиндінаКОРЕКЦІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА
ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО
ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ
АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

60

**Yu. Smeyanov, Yu. Lakhtyn,
A. Romanyuk, O. Belonozhko**DENSITY OF THE ADHERENCE
OF RESTORATIVE MATERIAL TO THE
ENAMEL OF TEETH WITH DIFFERENT
FORMATION OF CARIOUS CAVITY EDGE**N. G. Malysh, M. D. Chemych, O. V. Kuzmenko**OPTIMIZATION OF EPIDEMIOLOGICAL
SUPERVISION FOR ACUTE INTESTINAL
INFECTIONS IN UKRAINE**E. J. Arhij, L. B. Prylypko, B. M. Halay**EVALUATION OF EXOCRINE PANCREATIC
FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC
PANCREATITIS IN COMBINATION WITH
HYPERTENSION**O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya, L. L. Pietienova**T786C POLYMORPHISM IN THE
ENDOTHELIAL NO SYNTHASE GENE,
VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR-A IN MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST SEGMENT ELEVATION**N. G. Ryndina**CORRECTION OF DIASTOLIC DYSFUNCTION
AND LEFT VENTRICULAR REMODELING
PROCESSES IN PATIENT WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS IN COMBINATION WITH
ARTERIAL HYPERTENSION

М. П. Мельничук

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗИ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ПРОСТАТИЧНОЮ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ЗОНИ ПРОСТАТИ

66

M. P. Melnychuk

EFFECTIVENESS OF 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF PERIPHERAL PROSTATE ZONE

І. І. Дельва

ПОСТІНСУЛЬТНА ВТОМА ТА ОСОБЛИВОСТІ АМБУЛАТОРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

72

I. I. Delva

POST-STROKE FATIGUE AND AMBULATORY PHARMACOTHERAPY AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR EVENTS

А. В. Кустов, А. М. Чекмарьова

СТРУКТУРА ЯКОСТЕЙ ЛІКАРЯ, ЩО ВИКЛИКАЮТЬ ДОВІРУ

81

A. V. Kustov, A. M. Chikmariova

THE STRUCTURE OF THE QUALITIES WHICH CAUSES TRUST TO THE DOCTOR

ВІТАЄМО З ЮБІЛЕЄМ!

ANNIVERSARY GREETINGS

ДО 80-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ІЛЬІНОЇ НІНИ ІВАНІВНИ

94

GREETINGS TO ILYINA NINA IVANIVNA ON HER 80th BIRTHDAY

Abstract

M. Kindruk,
*V. N. Karazin Kharkiv National
University, Svobody Sq., 6,
Kharkiv, Ukraine*

**HYGIENIC ASPECTS OF EDUCATIONAL ACTIVITY
OF SECONDARY SCHOOL CHILDREN AND ITS IMPACT
ON HEALTH**

Introduction. The priorities of society are to save and improve the health of children. The state of adult's population health depends on the state of health of younger generation. The significant role in the formation of children health belongs to living and educational conditions. The educational institution (school) is an important social and determinant factor in the formation of children's mental and physical health. The purpose of modern educational institution is to create a pedagogical and health-preserving school space to ensure optimal functional state of the organism and a sustainable level of children school activity.

Nowadays, the modern school constantly increases the amount of information and mental load on schoolchildren. There is a lack of physical activity among pupils, unsatisfactory organization of nutrition, disturbed mode of rest, by day and at night, and other aspects of living conditions. That can lead to deviations in the health of children and adolescents and reduce the functional capacity of the body. Therefore, the problem of preserving the health of children and adolescents in the modern school needs to be studied and provided further recommendations.

The purpose of article is to analyze hygiene aspects of educational activity of pupils of general school and the impact of it on their health.

Materials and methods. The article presents review of the literature on the state of health of schoolchildren nowadays, the factors with negative influence upon their state of health, the features of the day regimen of pupils in general school and the aspects of the formation of health preserving behavior of them. Therefore, an important role in keeping up the health of schoolchildren is a properly organized day regimen. Rational, age-specific children's day regimen allows pupils to alternate between different activities, provide optimal motor status, full rest, sufficient sleep duration that leads to the normal growth and development of children. The article not only reviews the rational day regimen organization, but the organization of the educational process in the school. Thus, the organization of education process in schools should be carried out in accordance with the basic hygienic requirements. The observance of these requirements prolongs the period of stable working capacity and prevents from fatigue and being exhausted. The hygienic principles of organization of schoolchildren education include the correspondence of the educational load to the age and individual characteristics of the child, the scientific organization of the educational

process at school, providing the optimal training conditions.

Conclusion. On the basis of the analysis of the literature, it was concluded that the educational institution has a significant influence on the development of the health of schoolchildren both emotional and behavioral. That is why it is necessary to help schoolchildren to form behavior that will increase the protective properties of the body; fight bad habits; attract pupils to various activities and rest, provide satisfactory nutrition, optimal motor activity, development of physical culture, tempering and compliance with the rules of personal hygiene.

Keywords: educational activity, schoolchildren, educational institution, health, health-saving behavior.

Corresponding author: marinapolak@ukr.net

Резюме

М. О. Кіндрук,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Свободи, 6, м. Харків, Україна

ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ НАВЧАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ УЧНІВ СЕРЕДНЬОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА СТАН ЗДОРОВ'Я

У даній статті розглядається проблема збереження та поліпшення здоров'я школярів в процесі навчальної діяльності. Від стану здоров'я підростаючого покоління залежить розвиток майбутнього дорослого населення країни. В основі погіршення здоров'я школярів є цілий комплекс негативних соціально-гігієнічних, медичних, екологічних та педагогічних факторів, з якими зустрічаються сьогодні і сім'я і школа. Навчальний заклад є одним із соціально-детермінуючих факторів у формуванні психічного та фізичного здоров'я дітей. Саме тому у статті розглянуті такі питання як здоров'я учнів в умовах сучасного навчального закладу, критерії напруженості навчальної діяльності дітей середнього шкільного віку, інтенсифікація навчального процесу та її вплив на стан здоров'я учнів, рекомендації щодо здоров'язберігаючої поведінки учнів в умовах навчального закладу.

Мета статті полягає у теоретичному обґрунтуванні гігієнічних аспектів учбової діяльності учнів середнього шкільного віку та її вплив на стан здоров'я.

У статті представлені дані огляду літератури щодо стану здоров'я учнів середнього шкільного віку у теперішній час, перелічені фактори, які негативно впливають на їх стан здоров'я, зазначені особливості режиму дня дітей середнього шкільного віку та відзначені аспекти формування здоров'язберігаючої поведінки учнів.

На підставі аналізу літератури було зроблено висновок, що освітній навчальний заклад як певна система соціальних впливів на особистість, що розвивається, має вагомий вплив на розвиток внутрішньої картини здоров'я учнів як на емоційному, так і на поведінковому рівнях. Тому необхідно допомогти учням середнього шкільного віку сформувати поведінку, яка буде сприяти підвищенню захисних властивостей організму, спрямованих на боротьбу зі шкідливими звичками, залучати їх до різних видів діяльності і відпочинку, раціонального харчування, оптимальної рухової активності, фізичної культури, загартовування, дотримання правил особистої гігієни.

Ключові слова: навчальна діяльність, учні, навчальний заклад, здоров'я, здоров'язберігаюча поведінка.

Резюме**М. А. Кіндрук,***Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, г. Харьков, Украина***ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ СРЕДНЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ**

В данной статье рассматривается проблема сохранения и улучшения здоровья школьников в процессе учебной деятельности. От состояния здоровья подрастающего поколения зависит развитие будущего взрослого населения страны. В основе ухудшения здоровья школьников лежит целый комплекс негативных социально-гигиенических, медицинских, экологических и педагогических факторов, с которыми сталкиваются сегодня и семья, и школа. Учебное заведение является важным социально-детерминирующим фактором в формировании психического и физического здоровья детей. Именно поэтому в статье рассмотрены такие вопросы как здоровье учащихся в условиях современной школы, критерии напряженности учебной деятельности детей среднего школьного возраста, интенсификация учебного процесса и ее влияние на состояние здоровья учащихся.

Цель статьи заключается в обосновании гигиенических аспектов учебной деятельности учеников среднего школьного возраста и ее влияние на состояние здоровья.

В статье представлены данные литературного обзора состояния здоровья детей среднего школьного возраста в настоящее время, перечислены факторы, которые негативно влияют на их состояние здоровья, указаны особенности режима дня детей среднего школьного возраста и отмечены аспекты формирования здоровьесберегающего поведения учащихся.

На основании анализа литературы были сделаны выводы о том, что учебное заведение, как система социальных воздействий на личность, которая развивается, имеет значительное влияние на развитие внутренней картины здоровья учащихся, как на эмоциональном, так и на поведенческом уровнях. Поэтому необходимо помочь детям среднего школьного возраста сформировать здоровое поведение, которое будет способствовать повышению защитных свойств организма, направленных на борьбу с вредными привычками, привлекать детей к различным видам деятельности и отдыха, рациональному питанию, оптимальной двигательной активности, закаливанию и соблюдению правил личной гигиены.

Ключевые слова: учебная деятельность, учащиеся, учебное заведение, здоровье, здоровьесберегающее поведение.

Автор, відповідальний за листування: marinapolak@ukr.net

Вступ

Сучасна система освіти висуває високі вимоги до організму дітей та підлітків. З початком навчального процесу на дітей та підлітків лягає відповідальність за подолання фізичних та психічних навантажень у зв'язку зі зміною їх образу життя, що вимагає від них завзятості та наполегливості в здобутті знань, вмінь та навичок. Здоров'я дітей та підлітків, його збереження та поліпшення є пріоритетним завданням суспільства.

Від стану здоров'я підростаючого покоління залежить розвиток майбутнього дорослого населення країни. Здоров'я – найбільша цінність не тільки окремо взятої людини, але і всього суспільства. Це стан організму людини, коли функції всіх його органів і систем урівноважені з зовнішнім середовищем і відсутні будь-які хворобливі зміни. Поняття «здоров'я» відображає якість пристосування організму до умов зовнішнього середовища і представляє процес

взаємодії людини і навколишнього середовища. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, «здоров'я – це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не просто відсутність хвороб і фізичних дефектів». Складовими здоров'я є рівень фізичного, розумового та функціонального розвитку, імунний захист та адаптаційно-приспосувальні реакції, які знаходяться під впливом факторів навколишнього середовища та умов життєдіяльності [1].

Необхідно зазначити, що у формуванні дитячого здоров'я значна роль належить умовам життя та умовам навчання. Навчальний заклад є важливим соціально-детермінуючим фактором у формуванні психічного та фізичного здоров'я дітей [2]. Метою сучасного навчального закладу є створення педагогічного та здоров'язберігаючого простору школи для забезпечення оптимального функціонального стану організму та стійкого рівня працездатності дітей [3]. Навчальний заклад є місцем активної діяльності дитини протягом 9-11 років, в період найбільш інтенсивного періоду його розвитку [4]. У теперішній час у сучасній школі безперервно зростає обсяг інформації, підвищується розумове навантаження, спостерігається недостатня фізична активність серед школярів, недоліки в організації харчування, порушується режим відпочинку, дня, сну та інших аспектів умов життя, що призводить до відхилень у стані здоров'я дітей та підлітків і зменшення функціональних можливостей організму [5]. Саме тому необхідно мати індивідуальний підхід до кожного учня, зменшуючи вплив негативних факторів на стан його здоров'я в процесі навчання. Проблема збереження здоров'я дітей та підлітків в умовах сучасного навчального закладу знаходить своє розв'язання у дослідженнях різного рівня. Для вирішення цієї проблеми необхідно спільна праця і медиків, і педагогів, і батьків. Так наприклад, Нечитайло Ю. М., Буряк О. Г. зазначають, що поліпшення здоров'я учнів не може бути вирішене тільки зусиллями медичних фахівців. Здоров'я має бути одним із результатів освіти. Головне завдання суспільства – створити таку освітню систему, яка б виховувала і освічену особистість, і зберігала та розвивала її здоров'я.

Аналіз останніх досліджень та публікацій виявив, що проблема здоров'я дітей та підлітків вивчалась багатьма вітчизняними та зарубіжними вченими. За даними досліджень В. Г. Май-

данника, Л. К. Пархоменко, Ю. Г. Антипкіна відмічається погіршення стану здоров'я дітей та підлітків, що характеризується хронізацією захворювань і збільшенням частоти морфологічних аномалій. Зменшення відсотку дітей здорової групи, зростання рівня хронічної соматичної захворюваності, збільшення частоти функціональних та психічних розладів спостерігалось у дослідженнях С. В. Няньковського, Г. М. Даниленко, А. В. Тяжкої, С. В. Гозак, В. П. Неділько [6–8]. Із зарубіжних вчених стан здоров'я школярів вивчався В. Р. Кучмою, О. А. Ткачук, Дж. Уельсом, Дж. Барлоу, Г. Ремшмидтом, Л. М. Бергером та ін.

Тому необхідно зазначити, що в основі погіршення здоров'я школярів є цілий комплекс негативних соціально-гігієнічних, медичних, екологічних та педагогічних факторів, з якими зустрічаються сьогодні сім'я і школа [9]. Із вивчених джерел літератури можливо зробити висновки, що за період навчання у школі стан здоров'я дітей погіршується, найбільш поширені зміни відмічаються з боку опорно-рухової та дихальної системи, органу зору, ендокринної, серцево-судинної та нервової систем. Під час навчання у школі відсоток здорових дітей знижується та зростає відсоток учнів з хронічною патологією з 25 % до 65 % [10–12]. У зв'язку з цим зростає роль навчального закладу в охороні та зміцненні здоров'я дітей та підлітків [13, 14]. Гігієнічна оцінка освітнього середовища та впливу його чинників на стан здоров'я учнів є основою здоров'язберігаючої діяльності сучасної школи [15, 16]. Проблеми формування здоров'язберігаючої поведінки відзначені у роботах В. Бобрицької, Ю. Бойчука, О. Дубогай, Р. Карпюка, С. Омельченко та ін.

Мета дослідження – теоретично охарактеризувати гігієнічні аспекти учбової діяльності учнів середнього шкільного віку та її вплив на стан здоров'я. Для досягнення мети були поставлені такі задачі:

1. Вивчити літературні джерела, які відображують проблему здоров'я дітей та підлітків під час навчальної діяльності.
2. Проаналізувати гігієнічні аспекти навчальної діяльності учнів середнього шкільного віку.
3. Розглянути рекомендації щодо здоров'язберігаючої поведінки дітей та підлітків в умовах навчального закладу.

Виклад основного матеріалу. Тривалий час основним соціально-детермінуючим фактором

життєдіяльності дітей та підлітків виступає школа. Навчальний заклад є системою, що впливає на стан здоров'я підростаючого покоління [17]. У сучасних закладах освіти відбувається інтенсифікація педагогічних технологій, інформаційні перевантаження впливають на організм школярів, що потребує свідомого залучення потенціалу кожного учня, ефективної його адаптації до навчальної діяльності. Проблема формування здоров'я школярів є важливою складовою у сучасному педагогічному процесі. На шляху до ефективної навчальної діяльності школа, як найбільш структурована та розвинута система цілеспрямованого впливу на підростаюче покоління, може допомогти вирішити проблеми зниження рівня поширеності хронічних захворювань серед дітей і формування їхнього здоров'я. В навчальному закладі можливо створення й підтримка середовища, яке сприятиме цілям, цінностям та принципам посилення спроможності особистості та учнівського колективу здійснювати контроль за чинниками, що визначають їх здоров'я або впливають на нього. Комплексна, системна та систематична оцінка здоров'я учня стає важливим показником ефективного функціонування сучасної школи [18].

Аналізуючи дані літератури було виявлено, що особливістю молодшого шкільного віку є незавершеність морфологічного та функціонального дозрівання організму дитини. У цьому віці відбуваються істотні зміни в організмі дитини, що підвищує її фізичну витривалість. Також відбуваються психологічні та соціальні зміни, навчання відбувається через пізнавальну діяльність, сприймання інформації характеризується нетривалістю та неорганізованістю, але надзвичайною цікавістю, увага мимовільна, недостатньо стійка, мислення розвивається від емоційно-образного до абстрактно-логічного. Відбувається перехід від ігрової діяльності до навчальної як провідної діяльності молодшого шкільного віку. І основною задачею початкової школи на даному етапі є залучення учнів до посильної, організованої праці, поєднання праці з грою, де приділяється увага ініціативності та самодіяльності, бажанню дітей змагатися, що необхідно для розвитку пізнавального та особистісного потенціалу дітей молодшого шкільного віку [19].

Що стосується середнього шкільного віку, то він теж характеризується певними особливостями. Цей період називають перехідним, тому що в цей час відбуваються зміни у фізичному, психічному та соціальному стані дітей та підлітків.

Відбувається статеве дозрівання, психічна діяльність зазнає змін, попередні дитячі інтереси відходять, з'являються нові. Сприймання дітей середнього шкільного віку більш цілеспрямоване і організоване, увага більш зосереджена, вибіркова, мислення стає більш систематизованим та зрілим. І це не може не позначатися на навчальній діяльності та її впливі на даний період віку. Саме тому задачею середньої школи є допомогти дитині сформуватися у самостійну особистість, набутти трудові уміння та навички для подальшої суспільної діяльності, створити умови для формування психологічної та практичної готовності до майбутнього дорослого життя, сформувати необхідні передумови для правильного формування особистості та здорового відношення до власного життя та здоров'я [20].

Саме тому на думку автора діти і молодшого, і середнього шкільного віку чутливі до неправильної організації навчального процесу. Багато вчених внесли вклад у вивчення поняття навчального процесу та навчальної діяльності (В. Бондар, С. Гончаренко, С. Сисоєва та ін.). Навчально-виховний процес – це система організації навчально-виховної та навчально-виробничої діяльності, визначеної навчальними планами (уроки, лабораторні заняття, час відпочинку між заняттями, навчальна практика, заняття з трудового навчання, походи, екскурсії, спортивні змагання). Навчання є основою навчально-виховного процесу і необхідною умовою всебічного психічного розвитку дитини і триває у різних формах протягом життя [21]. Особливо важливу роль воно відіграє у дітей молодшого шкільного віку, коли формується особистість школяра, його інтелектуальна та емоційно-вольова сфера, характер, здібності. Навчання набуває форми учбової діяльності учнів в умовах організованого навчання, це діяльність, яка спрямована на засвоєння системи знань, умінь та навичок. Навчальна діяльність – це сфера людської діяльності, яка на кожному віковому етапі розвитку дитини характеризується певними змінами у своїй структурі, функціональних характеристиках, значущості для особистості [22]. Невід'ємною частиною навчання є розумова діяльність. При інтенсивній або тривалій розумовій діяльності у школярів розвивається стомлення. Його біологічне значення може бути як захисною реакцією від надмірного виснаження організму, так і стимулятором відновних процесів [23].

Стомлення – це стан, що виникає у результаті діяльності дитини, що виявляється почуттям втоми, дискоординацією, зниженням ефективності роботи. Стомлення – це природний наслідок будь-якої роботи, що виражається зниженням працездатності і повноцінності функцій основних систем організму [24]. Це процес оборотний, припинення діяльності усуває його і відновлює рівень функцій організму. Але у школяра може спостерігатися під час навчання не тільки стомлення, але і перевтома, особливо при невідповідності шкільних навантажень рівню морфофункційного розвитку дитини. Перевтома – це стан втоми, ознаки якого не ліквідуються ні при щоденному, ні при щотижневому відпочинку. Початковими ознаками перевтоми є зміни в поведінці школяра, зниження успішності, втрата апетиту, наявність нервово-психічних розладів. При перевтомі можуть спостерігатися різні вегетативні розлади, особливо серцево-судинної системи [25].

Саме тому організація навчання дітей у школах повинна здійснюватися у відповідності з основними гігієнічними вимогами, додержання яких продовжує період стійкої працездатності і відсуває настання стомлення і запобігає розвитку перевтоми. Гігієнічними принципами організації навчання школярів є відповідність навчальних навантажень віковим та індивідуальним особливостям дитини; наукова організація навчального процесу в школі; забезпечення оптимальних умов навчання [26]. Основні навантаження в школі дитина відчуває на уроці. Тому необхідно оптимізувати урок – його зміст, обсяг, тривалість. Також в організації навчального процесу відіграє роль навантаження від додаткових занять (домашні додаткові та індивідуальні заняття), наявність чи відсутність занять активно-рухового характеру. Раціональна організація навчального процесу необхідна для попередження розвитку перенапруження та забезпечення умов успішного навчання учнів, з метою збереження їх здоров'я. Фізіолого-гігієнічні вимоги до складання розкладу уроків в навчальному закладі визначаються змінами фізіологічних функцій та працездатністю учнів протягом навчального дня і тижня, тому при складанні розкладу уроків необхідно враховувати чергування різних видів діяльності та розподіл навчальних предметів відповідно до денної і тижневої динаміки працездатності, також враховується складність предметів [27, 28].

Аналіз літературних джерел показав, що у сучасних умовах реформування освіти основними напрямками перебудови навчання в сучасній школі є інтенсифікація та оптимізація навчального процесу. Одним з важливих факторів інтенсифікації навчальної діяльності учнів є психічне навантаження. Під інтенсифікацією навчання розуміється принцип організації системи навчання, максимально використовуючи внутрішні резерви організму для підвищення ефективності освіти. Інтенсифікація навчання призводить до більш раціонального використання навчального часу, підвищує енергійність і напруженість, стимулює пізнавальну діяльність учнів. Показником інтенсифікації навчальної діяльності є її напруженість. До критеріїв напруженості слід віднести режим та структуру учбової діяльності, інтелектуальні, сенсорні та емоційні навантаження, їх тривалість та характер. Підвищене інформаційне навантаження визначає ступінь емоційного навантаження. Це зосередженість уваги та сконцентрованість на уроці; оцінювання знань учнів; реакція учнів на негативні чи позитивні оцінки, хвилювання щодо реакції батьків на результат навчальної діяльності; відношення учнів у класі і т.д. Інтелектуальне навантаження включає прості та складні завдання для вирішення, виконання з допомогою вчителя чи самостійно, виконання завдань при достатній кількості часу чи обмежених. Режим роботи включає тривалість учбового часу, зміна видів діяльності, наявність перерв та їх тривалість. Тому основними напрямками оптимізації напруженості учбової діяльності є зниження інтелектуальних та емоційних навантажень та виконання гігієнічних вимог щодо організації учбового процесу та відпочинку серед учнів основної школи [29].

Сучасна система освіти акцентує увагу учнів на отриманні більшого обсягу інформації, теоретичних знань. У процесі навчальної діяльності діти втомлюються і перевантажуються, від кількості годин та від того, що їм доводиться займатися нецікавою справою довго і усидливо. Психічне навантаження, так само як і будь-який психічний процес особистості учня, виявляється в результаті взаємодії зовнішніх (освітніх, соціальних) і внутрішніх умов. Процес інтенсивного навчання представляє поетапний процес навчання за рівнями засвоєння навчальної інформації. На початковому етапі підготовки до навчання забезпечується «готовність» до процесу навчання, на етапі інформаційної стимуляції

досягається рівень «впізнання», потім етап «відтворення» і «застосування» досліджуваної інформації [30].

Розглядаючи поняття навчального процесу та навчальної діяльності необхідно зазначити в яких умовах цей процес відбувається, як система освіти впливає на шкільний процес. Законодавча база нашої країни реформується, вводяться нові програми, використовуються нові підходи та ідеї. Так, наприклад, була прийнята нова освітня реформа, в зв'язку з якою були внесені зміни в закон України «Про освіту» від 05.09.2017р. [31]. Згідно закону освіта є основою інтелектуального, духовного, фізичного і культурного розвитку особистості, її успішної соціалізації, економічного добробуту, запорукою розвитку суспільства, об'єднаного спільними цінностями і культурою, та держави. Метою освіти є всебічний розвиток людини як особистості, її талантів, інтелектуальних, творчих і фізичних здібностей, формування цінностей і необхідних для успішної самореалізації компетентностей. Компетентність – динамічна комбінація знань, умінь, навичок, способів мислення, поглядів, цінностей, інших особистих якостей, що визначає здатність особи успішно соціалізуватися, провадити професійну та навчальну діяльність [32]. Згідно вищезазначеного закону, нова реформа орієнтована на те, щоб за час навчання у школі створити всебічно розвинену, здатну до критичного мислення цілісну особистість, патріота з активною позицією, інноватора, здатного змінювати навколишній світ та вчитися впродовж життя. Постійно відбувається реформування освіти під впливом політики держави, розвитку педагогічних та інноваційних технологій. Часто діти стають учасниками шкільних програм без належного обґрунтування та науково-методичного супроводу. Саме тому гігієністи дитячого та підліткового віку повинні ретельно стежити за всіма процесами, що відбуваються в системі освіти, давати фізіолого-гігієнічну оцінку, розробляти медико-профілактичні заходи щодо профілактики захворювань у дитячому та підлітковому віці в умовах сучасної освіти.

Необхідно зазначити, що на стан здоров'я дітей середнього шкільного впливає і сім'я, і правильно організований режим дня, і організація навчально-виховного процесу і його відповідність характеру навчальної діяльності і віково-статевим особливостям і стану здоров'я учнів. Так у сім'ї дитина отримує перший досвід соціа-

льної взаємодії, що забезпечується тим чи іншим рівнем соціального захисту та матеріальними благами. У сім'ї зміцнюються здоров'я дитини, розвиваються його задатки і здібності, діти долучаються до праці. Сім'я піклується про освіту, інтелектуальний розвиток, закладає гуманні риси характеру, формує ставлення до навколишнього світу, навчає оцінювати свої вчинки і відповідати за них. Фактори соціального ризику, в першу чергу, негативно позначаються на виховних функціях сім'ї, тобто здатності виховати здорових у фізичному і психічному плані дітей [33, 34].

Щодо організації режиму дня учнів середнього шкільного віку, так він повинен бути раціональним та відповідний віковим особливостям дітей, що дозволяє чергувати різні види діяльності, забезпечувати оптимальний руховий режим, повноцінний відпочинок, достатньої тривалості сон, який сприяє нормальному росту і розвитку дітей. Режим дня дітей і підлітків включає такі елементи, як режим харчування (інтервали між прийомами їжі та кратність харчування) [35]; час перебування на повітрі впродовж дня; тривалість і кратність сну; тривалість і місце обов'язкових занять у школі та вдома; вільний час, можливість забезпечити рухову активність дитини за власним вибором. Дотримання режиму дня, початку та кінця всіх його елементів, видів діяльності завжди в один і той же час призводять до виникнення у дітей досить міцних умовних рефлексів на час [36]. Є два провідних фактора режиму дня: адекватна фізична активність та тривалість сну. Адекватна фізична активність забезпечує механічне навантаження на скелет, яка є стимулятором онтогенезу і зростання хряща. М'язова робота активізує виділення гормонів (стимуляторів росту). Надлишкове вертикальне навантаження дає протилежний ефект – гальмування зростання. Тому постійно необхідно контролювати режим дня дітей. Сон – важливий регулятор діяльності організму, під час сну здійснюються основні метаболічні та клітинні процеси, що визначають формування скелета дитини [37]. Найбільш сприятливий вплив на сон робить свіже повітря. При побудові режиму дня для школярів враховуються особливості функціонування нервової системи: високий рівень активності кори великих півкуль в ранкові та денні години, зниження його після обіду, падіння у вечірні години. Працездатність школярів протягом дня має два підйоми, які збі-

гаються у часі з періодами високого рівня фізіологічних функцій (8-12 і 16-18 годин) [38].

Відповідно до періодів підвищення і спаду інтенсивності фізіологічних функцій повинен будуватися режим дня школярів. Основними компонентами їх режиму дня є навчальні заняття в школі та вдома, відпочинок з максимальним перебуванням на відкритому повітрі, регулярне і достатнє харчування, гігієнічно повноцінний сон. У режимі дня вихідних днів необхідно максимальне перебування дітей на свіжому повітрі з рухливими іграми та розвагами, спортивними іграми, туристичними походами. Необхідно виділяти час для допомоги сім'ї, творчої діяльності та спілкуватися з учнями та їхніми батьками щодо раціонального розподілу часу протягом дня та тижня [39]. Кожна зміна діяльності є відпочинком. Відпочинок є необхідною частиною дня дітей молодшого та середнього шкільного віку. Так для дітей молодшого шкільного віку відпочинком є гра, під час якої діти збільшують свою увагу та творчість, організовують власну гру, розробляючи правила та шляхи вирішення проблем. В подальшому це допоможе їм в досягненні важливих соціальних, емоційних та пі-

Висновки

Освітній навчальний заклад як певна система соціальних впливів на особистість, що розвивається, вагомо впливає на розвиток внутрішньої картини здоров'я у школярів як на емоційному, так і на поведінковому рівнях. Протягом навчальної діяльності формується особистість школяра, його інтелектуальна та емоційно-вольова сфера, характер, здібності. Свідома оцінка власної успішності, компетентний вибір і визначення особистістю, яка розвивається, цілей життєдіяльності є підґрунтям активної профілактики захворювань. Формування здоров'я являє собою єдність фізичного та психічного розвитку особистості для забезпечення її самореалізації та ефективної адаптації до навколишнього середо-

Перспективи подальших досліджень

У процесі дослідження була розглянута проблема здоров'я дітей та підлітків під час навчальної діяльності та виявлено, що умовою здорового способу життя школярів є оптимізації навчальної діяльності з урахуванням гігієнічного та фізіологічного аспектів. Були проаналізовані гігієнічні аспекти навчальної діяльності учнів

знавальних етапів розвитку, а також справитися зі стресом та стати більш стійкими. Учні молодшого шкільного віку потребують гурт відпочинок як вдома, так і в школі. У школі – це перерва. Дослідження доводять, що після перерви діти краще зосереджують свою увагу на вчителі та на поставлених завданнях. Тому необхідно батькам та вчителям, психологам та гігієністам сприяти перервам як невід'ємній частині дитинства, підкреслюючи, що гра необхідна для здорового фізичного та розумового розвитку [40]. Щодо дітей середнього шкільного віку, то вони теж потребують відпочинку та зміни діяльності. У цьому віці важлива правильна організація дозвілля дітей. Дозвілля – це час для розвитку, відпочинку та улюблених занять [41]. Свій вільний час учні цього віку проводять або пасивно (перегляд телевізора, ігри на комп'ютері, телефоні чи планшеті), або активно (рухливі ігри у дворі, секційні заняття). Результати різних досліджень показують [42], що більшість учнів проводять свій вільний час пасивно і набагато менше часу приділяють фізичній активності, що негативно впливає на стан їх здоров'я.

вища шляхом набуття необхідних гігієнічних знань та закріплення навичок здорового способу життя.

Здоровий спосіб життя – це поведінка, що сприяє збереженню, зміцненню та відновленню здоров'я школярів. Необхідно сформувати здоровий стиль життя по відношенні до здоров'я. Необхідно допомогти школярам сформувати поведінку, яка буде сприяти підвищенню захисних властивостей організму, спрямованих на боротьбу зі шкідливими звичками, залучати їх до різних видів діяльності і відпочинку, раціонального харчування, оптимальної рухової активності, фізичної культури, загартовування, дотримання правил особистої гігієни.

середнього шкільного віку та зроблені висновки, що в організації навчально-виховного процесу повинна бути системність та відповідність характеру навчальної діяльності віковостатевим особливостям та стану здоров'я учнів. У подальшому буде розроблено рекомендації щодо здоров'язберігаючої поведінки дітей та підлітків в умовах навчального закладу.

References (список літератури)

1. Kalinichenko IO. [Hygienic problems of preservation of individual health of schoolboys]. *Molodyi vchenyi*. 2016; 11.1(38.1): 56-59.
2. Ponomariova LI. [Features of health formation of modern schoolchildren at different stages of teaching]. *Zdorovyie rebenka*. 2014; 2 (53), 35-38.
3. Kurseveva OA. Gigiyenicheskoye obosnovaniye organizatsii zdorovyeberegayushchey deyatel'nosti v shkole [avtoreferat]. N.Novgorod: N.Novgorod. gos. med. akadem.; 2007. 24 s.
4. Gozak SV. [Impact of the educational process factors on the schoolchildren health]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2012; 3, 17-20.
5. Polyakova AN, Seleznyova EV, Denisova NB, Pozdnyakova TV. [The factors of school's surroundings and pupil's health]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye*. 2013; 1.
6. Nyankovskyy SL, Yatsula MS, Chikaylo MI, Pasechnyuk IV. [Health status of schoolchildren in Ukraine]. *Zdorovyie rebenka*. 2012; 5(40):109-114.
7. Moiseienko RO, Danylenko HM, Ponomariova LI. [The features of health dynamics of pupil of the primary and middle school]. *Sovremennaya pedyatriya*. 2013; 1(49), 13-17.
8. Tjzhkaja AV, Kazakova LN, Vasjukova MM, Antoshkina AN. [The health condition of middle school age children examined in one of gymnasium in Kyiv]. *Zdorovyie rebenka*. 2011; 4(31), 12-16.
9. Nadim'yanova T. [Impact of school and family on formation of the bases of healthy lifestyle of junior students]. *Aktualni pytannia humanitarnykh nauk*. 2015; 14, 283-288.
10. Lemak O, Sultanova ID, Ivanyshyn IM, Arlamovsky RV. Somatic health of schoolchildren of Prycarpattia. *Scientific Review of Physical Culture*. 2013; 3 (3):79-84.
11. Nyankovskyy SL, Yatsula MS, Nyankovska OS, Tytusa AV. [The dynamics of the health of schoolchildren in Ukraine according to the questionnaire survey]. *Zdorovyie rebenka*. 2018; 5(13), 425-431.
12. Garkusha SV. Current trends in the health of children and young people in learning environments. *Pedagogics, psychology, medical biological problems of physical training and sports*, 2013, vol.10, pp. 7-11. doi:10.6084/m9.figshare.775315
13. Kuchma VR. Nauchnoye obespecheniye ukrepleniya zdorovia shkolnikov Rossii; I Kongress Rossiyskogo obshchestva shkolnoy i universitetskoy meditsyny i zdorovia: mater. kongr.; 2008; Moskva, NTsZD RAMN, s. 94.
14. Gushchenko A.V, Leshchenko Ya.A, Prussakova M.V. [Hygienic characteristics of learning load and somatic health in schoolchildren of senior school age]. *Ekologiya cheloveka*. 2010; 3, 40-43.
15. Dukynaite R, Dudaite J. Influence of School Factors on Students' Sense of School Belonging. *New Educational Review*. 2017; 47 (1):39-52.
16. Koth CW, Bradshaw CP, Leaf PJ. A multilevel study of predictors of student perceptions of school climate: The effect of classroom-level factors. *Journal of Educational Psychology*. 2008; 100:96-104.
17. Gozak SV, Serykh LV, Stankevych TV, Savchenko GI, Makarova OV. [Health forming peculiarities among middle school age children in the educational institutions of different types]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2008; 4(47), 53-56.
18. Lindsey MO, Catherine PB, Michael JF. Influence of Classroom and School Climate on Teacher Perceptions of Student Problem Behavior. *School Ment Health*. 2014; 6(2): 125-136.
19. Myronenko SH. [Adaptation ways to school loads of primary school children]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*. 2016;1(126),72-75.
20. Tolbatova EV [Psycho-pedagogical features of organization of educational activity of adolescent schoolchildren]. *Nauchnyy rezultat. Seriya «Pedagogika i psihologiya obrazovaniya»*. 2015; 1(3), 67-74.
21. Skrypchenko OV, Dolynska LV, Ohorodniichuk ZV. Vikova ta pedahohichna psyholohiia. K.: Prosvita. 2001/ 416 s.
22. Opanasenko LA. [Suchasni pidkhody do problemy navchalnoi diialnosti u starshomu

- shkilnomu vitsi]. *Naukovyi visnyk MDU im. V.O. Sukhomlynskoho. Ser.: Psykholohichni nauky*. 2012; v.1, 9: 184-189.
23. Kuchma VR, Efimova NV, Tkachuk EA, Mylnikova IV. [Hygienic assessment of the overwroughtness of educational activity in schoolchildren of 5-10 classes of secondary school]. *Gigiyena i sanitariya*. 2016; 95(6), 552-558.
24. Popov SV. *Valeologiya v shkole i doma*. SPb: SOYuZ. 1997. 256 s.
25. Wells J, Barlow J, Stewart-Brown SA systematic review of universal approaches to mental health promotion in schools. *Health Education*. 2003; 103 (4): 197-220.
26. Arshinskaya E. [School educational loads and their perfection by the students of educational organization of various types]. *Kazanskiy pedagogicheskiy zhurnal*. 2016; 4(117).
27. Nosko Y, Andreeva V. [Organization of the student's health saving educational process]. *Visnyk ChNPU. Seriya: Pedagogichni nauky*. 2015; 130: 334-339.
28. Kot PV. Hygienic assessment of schedule training sessions of pupils of general educational establishments. In: *Sbornik materialov konferentsii*, Minsk: BGMU; 2016. pp. 242-245.
29. Kuchma V, Tkachuk E, Efimova N. [Hygienic assessment of the intensification of educational activity of children in modern conditions]. *Voprosy shkolnoy i universitetskoy meditsyny i zdorovia*. 2015; 1, 4-11.
30. Coltok L. [The intensification of the educational process as part of the modernization of higher school education]. *Aktualni pytannia humanitarnykh nauk*. 2015; 14: 275-282.
31. Zakon Ukrainy «Pro osvitu». VVR, 2017; № 38-39, st. 380.
32. Verbytskyi VV. [Formuvannia kluchovykh kompetentnostei uchniv – osnovne zavdannia navchalnoho zakladu]. *Formuvannia bazovykh kompetentnostei u vykhovantsiv pozashkilnykh navchalnykh zakladiv Hranmna*. K, 2013; 32-37.
33. Andreeva O. [The study of family influence on the success of teaching the youngest students]. *Internet-zhurnal «Naukovedeniye»*. 2014; 5(24).
34. Shchekina OA. [Family and school: harmonization of education values]. *Vestnik KGUKI*. 2015; 1, 3 s.
35. Kostanjevec S, Jerman J, Koch V. The Influence of Nutrition Education on the Food Consumption and Nutrition Attitude of Schoolchildren in Slovenia. *US-China Education Review*. 2012; 11: 953-964.
36. Polka NS, Yatskovska NYa, Platonova AG, Dzhurinska SN, Shkuro VV. et.al. [Peculiarities of day routine among senior aged schoolchildren]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2013; 2(65), 30-35.
37. Puchkova AN, Tkachenko ON, Dorokhov VB. [The stabilizing role of daytime sleep with fatigue caused by continuous of mental work]. *Sotsialno-ekologicheskiye tekhnologii*. 2016; 1, 67-75.
38. Kuchma VR. *Gigiyena detey i podrostkov*. Moskva: GEOTAR-Media; 2008. 480 s.
39. Social determinants of health and well-being among young people : Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) study : international report from the 2009/2010 survey / edited by Candace Currie ... [et al.].
40. Barros RM, Silver EJ, Stein RE School recess and group classroom behavior. *Pediatrics*. 2009; 123 (2): 431-436.
41. Sydorenko TP, Berdnyk OV. Vplyv riznykh chynnykiv na protses formuvannia zdorovia zdorovykh pidlitkiv // *Medychni perspektyvy*. 2010; V.15; 4, 106-109.
42. Bodnar IR, Kindzera AB. Leisure of Ukrainian schoolchildren and place of motor functioning in it. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*, 2016;5:10–18. doi:10.15561/18189172.2016.0502

(received 07.12.2018, published online 29.03.2019)

(одержано 07.12.2018, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

Ye. L. Kovalenko,
O. K. Melekhovets,
V. F. Orlovskiy,
Yu. V. Melekhovets,
Sumy State University, 2,
Rymkogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine

HYPERURICEMIA AS A RISK FACTOR OF ARTERIAL HYPERTENSION

Introduction. Among the population of Central and Eastern Europe, hyperuricemia (HU) prevalence is 28 % in female and 23 % in male. In 2018, European Society of Hypertension has officially included HU to the independent risk factors for AH.

Objective: to integrate literature and own data that reflect contemporary views on the role of hyperuricemia in the progression of arterial hypertension and study the early effects of hyperuricemia on endothelial dysfunction.

Materials and methods. Total of 382 persons were analyzed to evaluate the prevalence of hyperuricemia in Sumy region. To study the early effects of hyperuricemia on endothelial dysfunction in normotensive patients two groups were formed: 31 patients with UA < 400 $\mu\text{mol/l}$ (1st group) and 29 patients with UA > 400 $\mu\text{mol/l}$ (2nd group). The groups were comparable in age and sex.

Test with reactive hyperemia for estimation of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was performed using the ultrasound system SonoScape S6. Increasing of brachial artery diameter less than 10 % during the test with reactive hyperemia was considered as a criterion of endothelial dysfunction.

Results: the prevalence of hyperuricemia in Sumy region is about 42 % for normotensive patients and 51 % – in hypertension patients from total cohort 382. Daily BP monitoring demonstrated daytime systolic blood pressure (DaySBP) 118 mmHg and daytime diastolic blood pressure (DayDBP) 72 mmHg in the 1st group; and in the 2nd group these were: DaySBP 130 mmHg, DayDBP 80 mmHg ($p < 0.05$).

Analysis of baseline levels of EDVD shows significant difference between groups: 12.9 % and 9.6 % in the 1st group and 2nd group, respectively ($p < 0.05$). The average UA level in the 1st group was $328 \pm 24 \mu\text{mol/l}$; in the 2nd group – $469 \pm 34 \mu\text{mol/l}$. The negative correlation was obtained between the level of UA and EDVD: -0.32 in the 1st group and -0.48 in the 2nd group ($p < 0.05$).

Conclusion. Study results demonstrated high prevalence of HU both in hypertensive and normotensive patients. Statistically significant relationship between endothelium-dependent vasodilation and uric acid levels in patients was established.

Keywords: hyperuricemia, arterial hypertension, endothelial dysfunction, uric acid.

Corresponding author: LS709@ukr.net

Резюме

**Є. Л. Коваленко,
О. К. Мелеховець,
В. Ф. Орловський,
Ю. В. Мелеховець,**

*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

ГІПЕРУРИКЕМІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вступ. Серед населення Центральної і Східної Європи поширеність гіперурикемії (ГУ) становить 28 % у жінок і 23 % у чоловіків. У 2018 року Європейська асоціація з вивчення АГ офіційно включила ГУ в число незалежних факторів ризику АГ.

Мета - зіставлення літературних і власних даних, що відображають сучасні уявлення про роль гіперурикемії в прогресуванні артеріальної гіпертензії, і вивчення впливу гіперурикемії на ендотеліальну дисфункцію.

Матеріали та методи. Було проаналізовано 382 особи для оцінки поширеності гіперурикемії в Сумській області. Для вивчення впливу гіперурикемії на ендотеліальну дисфункцію у нормотензивних пацієнтів були сформовані дві групи: 31 пацієнт з $UA < 400$ мкмоль/л (1-а група) і 29 пацієнтів з $UA > 400$ мкмоль/л (2-а група). Групи були співставні за віком і статтю. Тест з реактивного гіперемією для оцінки ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) проводили з використанням ультразвукової системи SonoScape S6. Збільшення діаметра плечової артерії менш ніж на 10 % при проведенні тесту розглядалося як критерій ендотеліальної дисфункції.

Результати. Встановлено розповсюдженість гіперурикемії в Сумській області близько 42 % серед нормотензивних пацієнтів і 51 % - у пацієнтів з артеріальною гіпертензією із загальної когорти з 382 осіб. Добовий моніторинг АТ продемонстрував у 1-й групі рівень середньоденного систолічного артеріального тиску 118 мм рт.ст. і середньоденного діастолічного АТ – 72 мм рт.ст.; у 2-й групі - 130 мм рт.ст. і 80 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$). Аналіз рівнів ЕЗВД показує достовірні відмінності між групами: 12,9 % і 9,6 % в 1-й групі і 2-й групі відповідно ($p < 0,05$). Середній рівень СК в 1-й групі склав 328 ± 24 мкмоль/л; у 2-й групі – 469 ± 34 мкмоль/л. Була отримана зворотна кореляція -0,32 між рівнем СК і ЕЗВД в 1-й групі і -0,48 у 2-й групі ($p < 0,05$).

Висновки. Результати дослідження показали високу поширеність ГУ як у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, так і у нормотензивних пацієнтів. Встановлено статистично значущий зв'язок між ендотелійзалежної вазодилатацією і рівнем сечової кислоти у нормотензивних пацієнтів.

Ключові слова: гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, сечова кислота.

Резюме

**Е. Л. Коваленко,
О. К. Мелеховец,
В. Ф. Орловский,
Ю. В. Мелеховец,**

*Сумский государственный университет,
ул. Римского-Корсакова, 2, г. Сумы, Украина,
40007*

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Вступление. Среди населения Центральной и Восточной Европы распространенность гиперурикемии (ГУ) составляет 28 % у женщин и 23 % у мужчин. В 2018 году Европейская ассоциация по изучению АГ официально включила ГУ в число независимых факторов риска АГ.

Цель – сопоставление литературных и собственных данных, отражающих современные представления о роли гиперурикемии в прогрессировании артериальной гипертонии, и изучение влияния гиперурикемии на эндотелиальную дисфункцию.

Материалы и методы. Было проанализировано 382 человека для оценки распространенности гиперурикемии в Сумской области. Для изучения эффектов гиперурикемии на эндотелиальную дисфункцию у нормотензивных пациентов были сформированы две группы: 31 пациент с уровнем мочевой кислоты МК < 400 мкмоль/л (1-я группа) и 29 пациентов с уровнем МК > 400 мкмоль/л (2-я группа). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Тест с реактивной гиперемией для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили с использованием ультразвуковой системы SonoScape S6. Увеличение диаметра плечевой артерии менее, чем на 10 % при проведении теста рассматривалось как критерий эндотелиальной дисфункции.

Результаты. Установлена распространенность гиперурикемии в Сумской области 42 % среди нормотензивных пациентов и 51 % – у пациентов с артериальной гипертензией из общей когорты 382 человека. Суточный мониторинг АД продемонстрировал в 1-й группе уровень среднедневного систолического АД 118 мм рт.ст. и среднедневного диастолического АД – 72 мм рт.ст.; во 2-й группе – 130 мм рт.ст. и 80 мм рт.ст. соответственно ($p < 0,05$). Анализ исходных уровней ЭЗВД показывает достоверные различия между группами: 12,9 % и 9,6 % в 1-й группе и 2-й группе соответственно ($p < 0,05$). Средний уровень МК в 1-й группе составил 328 ± 24 мкмоль/л; во 2-й группе – 469 ± 34 мкмоль/л. Была получена обратная корреляция -0,32 между уровнем UA и ЭЗВД в 1-й группе и -0,48 во 2-й группе ($p < 0,05$).

Выводы. Результаты исследования показали высокую распространенность ГУ как у пациентов с гипертонической болезнью, так и у нормотензивных пациентов. Установлена статистически значимая связь между эндотелий-зависимой вазодилатацией и уровнем мочевой кислоты у пациентов.

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, мочевая кислота.

Автор, відповідальний за листування: LS709@ukr.net

Introduction

Among the population of Central and Eastern Europe, hyperuricemia (HU) prevalence is 28 % in female and 23 % in male. Patients with HU show propensity for cardiovascular diseases (CVD) (increase in blood pressure, overweight and obesity, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia). Patients with HU associated with arterial hypertension (AH) more often suffer from metabolic syndrome, diabetes mellitus, and chronic kidney disease [1]. Population-based studies in Asia region reveal that hyperuricemia prevalence is 9.3 % in female and 8.4 % in male [2]. An extensive study conducted by Chinese scientists that included 100226 participants shows that hyperuricemia prevalence is 6.87 % in female and 8.57 % in male [3]. A greater prevalence of

hyperuricemia among Europeans compared to the Chinese can be attributed to traditional eating habits of people in western world where fast food prevails. Data on HU prevalence among the US population proves the significance of a dietary factor in HU progression: according to the national study conducted from 2007 to 2016, prevalence was 20.2 % in male and 20 % in female, compared to European countries [4].

The objective lies in integrating of literature and own data that reflects contemporary views on the role of hyperuricemia in the progression of arterial hypertension and study the early effects of hyperuricemia on endothelial dysfunction.

Discussions on the role of HU in the progression of CVD and AH in particular have been going on for long. Despite decades of researches on HU pathogenesis and discussions on its possible

negative influence on the progress of AH, as recently as 2018, European Society of Hypertension has officially included HU to the independent risk factors for AH [5]. Since Ukrainian doctors had the opportunity to use international protocols in practice, explaining the mechanisms of pathogenetic influence of HU and creating diagnostic algorithms in HU combining with CVD are considered to be relevant objectives.

Discussing clinical relevance of hyperuricemia, it is worth recalling that uric acid (UA) acts as a terminal metabolite of purine metabolism in humans; however, most mammals have uricase enzyme that decomposes uric acid to allantoin. But a human has lost this ability in the course of evolution. Adenine and guanine are purines that form UA. There are two routes of administration of purines in the organism: oral administration and biosynthesis that prevails in forming of common pool. UA is reached at a concentration 355 $\mu\text{mol/L}$ (6.4 mg/dL), but proteins increase solubility – UA begins to crystallize in the human body when 389 $\mu\text{mol/L}$ (7 mg/dL) level goes beyond. But some studies indicate that pathological effect of UA is possible at a concentration 389 $\mu\text{mol/L}$. Fuzzy limits of reference values that vary depending on sex create number of concerns on UA threshold level that can be regarded as pathogenetically significant in CVD progression.

Mechanisms of AH initiation in HU are described as those that function through urate crystallization-dependent and non-crystallization-dependent ways. Arterial wall macrophages can absorb urate crystals that activate NLRP3 receptors with interleukin-1 β release leading to inflammation and cause collagen hyperproduction. The above-mentioned processes cause the increase in arterial stiffness with the progression of AH and atherosclerosis. Non-crystallization-dependent mechanisms are related to activation of intracellular and mitochondrial routes of oxidative stress in HU that decreases bioavailability of endothelial nitric oxide and stimulates renin-angiotensin system [6]. UA production is known to be followed by xanthine oxidoreductase (XOR) that releases singlet oxygen throughout all time of its functioning. Some researchers note that UA can just indicate XOR activity and active oxygen that forms during its work negatively influence vessel wall. It is known that hypoxia has caused expression and intensification of XOR activity, while hyperoxia causes downregulation of the activity [7]. Inhibition of NO production by uric acid associated with the

increased XOR activity can explain depression of vasodilatory effects caused by oxidation. Inhibition of XOR activity with the help of allopurinol has improved peripheral vasodilator capacity of regional and systemic blood flow in patients with chronic heart failure [8]. To prove that HU belongs to common mechanisms of AH progression, one has initiated the studies that revealed the ability of angiotensin II to increase XOR levels and activate the production of superoxide in endothelial cell culture [9]. Despite this, the issue of application of XOR inhibitors for the treatment of CVD needs to be discussed.

Nitric oxide NO is important in forming vascular tone and arterial stiffness. Decrease of NO bioavailability and reduction of its production lead to endothelial dysfunction and increase in BP [10, 11]. Contemporary views on pathogenesis of AH progression are in agreement with the statement about the ability of vascular endothelium to actively absorb UA with the help of GLUT 9/URATv1 receptors – it causes UA accumulation in endothelial cell, activates oxidative stress, and decreases eNOS activity [12].

Another important issue regards interrelation of HU with traditional risk factors for AH. Increase in UA level accompanies these risk factors so frequently that for a long time, scientists had a chicken-and-egg situation. In the course of time, advanced techniques of data processing clarified clinical relevance of HU.

According to PIUMA study, when serum UA level in patients with arterial hypertension is higher than 250 $\mu\text{mol/L}$ (4.5 mg/dL) in male and 178 $\mu\text{mol/L}$ (3.2 mg/dL) in female, probability of complications in cardiovascular system (CVS) and mortality rate increase significantly (J-curve phenomenon). Risk of AH development in patients with HU is 3.66 times higher. Moreover, mean level of uric acid was significantly higher in patients with firstly diagnosed essential AH compared to healthy people. Assuming comparable AH levels, patients with AH and HU had a statistically significant higher percentage of target lesions [13]. Higher concentrations of UA in serum and urine correlate with high systolic, diastolic, and pulse BP in 24-hour monitoring of BP [14, 15]. 1 mg/dL increase in UA level leads to increase in systolic BP up to 10 mm Hg [16]. The ability of HU to increase BP in patients with non-dipping 24-hour profile was proved [17].

The issue of HU comorbidity is so relevant that governments of some countries even fund national

studies – for example, Romanian SEPHAR III program was conducted to evaluate the influence of HU on prevalence of essential AH, to control BP, renal function, and progression of atherosclerosis [18]. An extensive study by Tokyo Health Service Association that included 85286 patients has shown that hyperuricemia is associated with the increase in BP in both sexes. Additionally, UA levels (315 mcmol/L in male and 256 mcmol/L in female) were associated with AH prevalence [19]. A lasting 9-year study aimed at evaluating the influence of UA levels on AH progression in healthy people has revealed direct correlational relationships. For this purpose, 5105 people without AH were divided into four quartiles based on UA level (median): 1 – 260 mcmol/L, 2 – 325 mcmol/L, 3 – 365 mcmol/L, 4 – 420 mcmol/L. Nine years later, AH was observed in 2259 people (43.3 %), wherein 9-year incidence in quartiles were the following: 1 – 36.6 %, 2 – 42.4 %, 3 – 44.1 %, 4 – 54.5 % [20]. UA levels higher than 389 mcmol/L (7 mg/dL) were observed in 90 % of teenagers with de novo AH [21]. Moreover, HU is an independent RF for high-normal BP both in men and women [22].

Meta-analysis of 97824 patients shows that a high UA level can be a reason for AH development [23]. Doctors' everyday practice shows that the issue of the BP control remains relevant despite the increase in the number of antihypertensive medications. Resistant hypertension is characterized by the increase in BP in the course of the treatment with not less than three antihypertensive medications at a maximum dose including diuretics [5]. Hyperuricemia increases the risk of resistant arterial hypertension in women, but not in men. Elderly women from overall population with UA levels higher than 377 mcmol/L (6.8 mg/dL) have a 3-fold increased risk of resistant AH [24]. Cicero AF et al. studies have found that HU is associated with inadequate BP control in people receiving antihypertensive therapy [25]. Moreover, the higher UA level within reference values, the higher the risk of AH [26].

HU negatively influences other risk factors of AH. A retrospective five-year study that included 6476 healthy people has found that HU was an independent predictor for increase of the level of low-density lipoproteins (LDL) in both sexes. Additionally, increase in UA level over the period of 5 years is a risk factor for hypertriglyceridaemia [27]. In overall healthy population, sub-optimal levels of LDL and UA are associated with a high risk of AH [28]. HU is a predictor for development of metabolic

syndrome associated with arterial hypertension [29]. Meta-analysis that included 11 studies and 54 000 patients has shown that increase in UA level positively correlates with the development of metabolic syndrome [30].

Pulse wave velocity is used to measure arterial stiffness. It is proved that the higher the arterial stiffness is, the higher is pulse wave velocity. UA is one of the factors that influence arterial stiffness. While searching correlational relationships between UA level and pulse wave velocity (PWV), one has found a strong direct correlational relationship $r = 0.92$ ($p < 0.001$). Stepwise regression in backward direction shows that PWV can be predicted based on UA level [31]. Increase in BP is initiated through inflammation in arterial wall and increasing of its stiffness [32, 33].

Some authors note that UA levels can actually reflect early stage kidney disease – the same was found in previous studies [34]. The kidneys are responsible for removing of 70 % of a 24-hour uric acid pool [35]. Renal excretion of UA involves glomerular filtration, proximal tubular reabsorption, secretion, and post-secretion reabsorption. In experimental increasing of serum UA level, AH, glomerulosclerosis, and interstitial fibrosis developed. These changes were associated with the activation of NADPH oxidase that led to intracellular oxidative stress, mitochondrial damage, ATP depletion, and damage of endothelium followed by activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [36]. In the evaluation of renal function in patients with firstly diagnosed AH, one has found a direct correlation between serum creatinine level and UA and an inverse correlation between UA level and glomerular filtration rate [37].

Study results also indicate that there is a direct positive correlation between UA level and carotid intima-media thickness in patients with and without AH. This suggests a possible role of HU in the development of atherosclerotic vascular disease in normotensive patients and people with AH [38].

The role of UA in the development of left ventricular hypertrophy (LVH) was revealed. But discussions on the existence of an independent influence of HU on LVH are still taking place. It is associated with both a direct pathogenetic influence on the myocardium though the activation of oxidative stress and a secondary influence through the ability of HU to increase BP [39]. After monitoring of UA levels in 400000 patients that have been observed within 7-17 years in Stockholm healthcare centers, one has found direct correlation

between UA level and the risk of myocardial infarction, heart failure, and acute cerebrovascular event [40]. The influence of UA levels on progression and incidence rate of heart failure with preserved ejection fraction in patients with AH was studied particularly. One has found an independent role of HU as a predictor of incidence of HF with preserved ejection fraction (EF) in patients with AH associated with LVH and diastolic dysfunction [41]. Increase in XOR activity is considered to be one of the mechanisms responsible for HF that leads to abnormal energy metabolism in cardiomyocyte.

The issue of the application of XOR inhibitors for the treatment of patients with AH associated with HU remains unresolved. Six-month treatment with febuxostat significantly decreased the activity of renin in serum and aldosterone concentration; the treatment also strongly increased glomerular filtration rate in patients with AH in comorbidity with HU [42]. In another placebo controlled study, six-week application of febuxostat (80 mg a day) in patients with HU and AH have provided discouraging results. According to results of a 24-hour monitoring of BP, in the group of patients taking febuxostat, one has found no statistically significant decrease in BP compared to the placebo group [43]. These studies critically rethink the hypothesis stating that effects from HU are associated not with UA molecule itself, but with XOR induction and that positive pleiotropic results provided by the use of XOR inhibitors are associated with enzyme blocking itself, but not with the further decrease in UA [44].

Materials and methods

Total of 382 persons were analyzed to evaluate the prevalence of hyperuricemia in Sumy region.

To study the early effects of hyperuricemia on endothelial dysfunction in normotensive patients two groups were formed: 31 patients with UA < 400 $\mu\text{mol/l}$ (1st group) and 29 patients with UA > 400 $\mu\text{mol/l}$ (2nd group). The groups were comparable in age and sex.

Test with reactive hyperemia for estimation of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) was performed using the ultrasound system SonoScape S6. BP cuff with the pressure 50 mm Hg higher than

systolic BP was applied to the upper third of the arm – it blocked the blood flow in brachial artery. Compression was performed for 5 minutes, and then rapid decompression was performed. Artery size and blood flow criteria were defined one minute after decompression. Increasing of brachial artery diameter less than 10 % during the test with reactive hyperemia was considered as a criterion of endothelial dysfunction.

Results and discussion

Due to information obtained from literature, there are no exhaustive data about the prevalence of hyperuricemia in Ukraine. Our study had demonstrated the prevalence of hyperuricemia in Sumy region about 42 % for normotensive patients and 51 % – in hypertension patients from total cohort 382.

Daily BP monitoring demonstrated daytime systolic blood pressure (DaySBP) 118 mmHg and daytime diastolic blood pressure (DayDBP) 72 mmHg in the 1st group; in the 2nd group these were DaySBP 130 mmHg, DayDBP 80 mmHg ($p < 0.05$).

Analysis of baseline levels of EDVD shows significant differences between groups: 12.9 % and 9.6 % in 1st group and 2nd group respectively ($p < 0.05$). The average UA level in the 1st group was $328 \pm 24 \mu\text{mol/l}$; in the 2nd group - $469 \pm 34 \mu\text{mol/l}$. It was acquire the negative correlation values of -0.32 between the level of UA and EDVD in the 1st group and -0.48 in 2nd group ($p < 0.05$).

Considering a high prevalence of hyperuricemia and an established relationship between UA level and AH progression of AH and complications associated with it, the question arises of whether screening procedures aimed at identifying hyperuricemia in population with AH should be performed. State Statistics Service of Ukraine has no data on hyperuricemia statistics. Perhaps, implementation of eHealth online registration system will improve accounting and statistical processing of data on AH and HU comorbidity and initiate further studies that will help determine the role of HU in the progression of systemic disturbances and also deal with the issue of dietary, pharmacological, and physiotherapeutic correction of HU in patients with AH.

thelium dependent vasodilation and uric acid levels in patients was established. The observed negative correlation indicates the influence of hyperuricemia on the progression of endothelial dysfunction in the pre-hypertensive period.

Conclusion

Study results demonstrated high prevalence of HU as in hypertensive so normotensive patients. Statistically significant relationship between endo-

Further research

Studying of comorbid hyperuricemia states will enable the use of prophylactic and therapeutic schemes for preventing the progression of complications associated with CVS and other organs. Con-

sidering the absence of a clear strategy on pharmacological correction of HU in patients with AH, there is an immediate need to develop new approaches to lowering UA level in patients not only with CVD but also on early preclinical study.

References (список літератури)

1. Grassi G. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the blood pressure control rate and cardiovascular risk profile study. *J. Hypertens.* 2019;37(2):380-388. doi: 10.1097/HJH.0000000000001908
2. Ali N, Perveen R, Rahman S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206850. doi:10.1371/journal.pone.0206850
3. Cui, L, Meng L, Wang G, Yuan X, Li Z, Mu R, & Wu S. Prevalence and risk factors of hyperuricemia: results of the Kailuan cohort study. *Modern Rheumatology.* 2017; 27(6):1066–1071. doi:10.1080/14397595.2017.1300117
4. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH and Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019; doi:10.1002/art.40807
5. Williams B, Mancia G, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961
6. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram SLeM, Ishimoto T, Sautin YY, Lanaspas MA. Sugar uric acid and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013; 62(10):3307-15. doi: 10.2337/db12-1814
7. Battelli mg, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: New emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2014;1842, (9):1502-1517/ doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022
8. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric acid and cardiovascular disease: an update. *Eur Cardiol.* 2016;11(1):54-59. doi: 10.15420/ecr.2016:4:2
9. Pinelli M, Bindi M, Moroni F, M. Castiglioni Relationship between serum uric acid levels and urinary albumin excretion in patients with heart failure. *Acta Cardiol* 2008;63(2):191-5.
10. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med.* 2016;37(4):989-97. doi: 10.3892/ijmm
11. Otani N, Toyoda S, Sakuma M, Hayashi K, Ouchi M, Fujita T, Inoue T. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertens. Res.* 2018;41(11):923-931. doi: 10.1038/s41440-018-0095-4
12. Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(5):270-4. doi: 10.1055/s-0035-1569405
13. Ofori SN, Odia OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;(10):253-61. doi:10.2147/VHRM.S61363
14. Scheepers LE, Boonen JM. A uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens.* 2017;35(10):1968-1975. doi: 10.1097/HJH.0000000000001417
15. Kansui Y, Matsumura K, Morinaga Y, Inoue M, Kiyohara K, Ohta Y, Goto K, Ohtsubo T, Ooboshi H, Kitazono T. Impact of serum uric acid on incident hypertension in a

- worksite population of Japanese men. *J Hypertens*. 2018;36(7):1499-1505.
16. Kuwabara M. Hyperuricemia Cardiovascular Disease and Hypertension. *Pulse (Basel)*. 2016;3(3-4):242-52. doi:10.1159/000443769
 17. Turak O et al. Serum Uric Acid, Inflammation and Nondipping Circadian Pattern in Essential Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2013;15(1):7-13. doi: 10.1111/jch.12026
 18. Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, Ivan V, Lighezan D Serum uric acid and arterial hypertension - Data from Sephar III survey. *PLoS ONE*. 2018;13(7). Retrieved from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199865>
 19. Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A ET al.. Association between serum uric acid levels hyperuricemia and hypertension among 85286 Japanese Workers. *Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(1):53-9. doi: 10.1111/jch.12627
 20. Zheng R, Yang T, Chen Q, Chen C, & Mao Y. Serum uric acid concentrations can predict hypertension: a longitudinal population-based epidemiological study. *Hormone and Metabolic Research*. 2017;49(11):873–879. doi:10.1055/s-0043-119129
 21. Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in children: role of obesity, simple carbohydrates and uric acid. *Front Public Health*. 2018;3(6):129.
 22. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2018;71(1):78–86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
 23. Wang J, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies *PLoS ONE*. 2014; 9 (12):114-259.
 24. Mazza A, Lenti S, Schiavon L et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. *Biomed Pharmacother*. 2016;(86):590-594. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.104
 25. Cicero AFG. et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled, blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *European Journal of Internal Medicine*. 2016;(37):38-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.026>
 26. Leiba A, Vinker S, Dinour D, Holtzman EJ, Shani M. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study. *J Am Soc Hypertens*. 2016, 9(8):600-609.
 27. Kuwabara M et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan International. *Journal of Cardiology*. 2018;261:183–188 doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcard.2018.03.045>
 28. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension: data from the Brisighella Heart Study. *Journal of Hypertension*. 2018;37(4):728–731. doi: 10.1097/HJH.0000000000001927
 29. Sun HL, Pei D, Lue KH, Chen YL. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0143786. doi: 10.1371/journal.pone.0143786
 30. Wei F, Sun N, Cai C, Feng S, Tian J, Shi W et al. Associations between serum uric acid and the incidence of hypertension: a Chinese senior dynamic cohort study. *J Transl Med*. 2016;14(1):110-116.
 31. Ramirez AJ, Christen AI, Sanchez RA. Serum uric acid elevation is associated to arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Current Hypertension Reviews*. 2018;14(2):154-160. doi: 10.2174/1573402114666180413143312
 32. Tomiyama H, Shiina K, Vlachopoulos et al. Involvement of arterial stiffness and inflammation in hyperuricemia-related development of hypertension. *Hypertension*. 2018;72(3):739-745. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11390
 33. Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(8):921-7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.018

34. Tsai C, Lin S, Kuo C, Huang C. Serum Uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170393. doi: 10.1371/journal.pone.0170393
35. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):823-831.
36. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):18. doi:10.1186/s12882-018-1143-7.
37. Komendarek-Kowalska M. The assessment of renal function in patients with newly diagnosed hypertension - the role of hyperuricemia as a risk factor for chronic kidney disease - preliminary study. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(251):193-196.
38. Chen Y., Xu B, Sun W, Sun J, Wang T, Xu Y, et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(8):823-832.
39. Kuwabara M, Sato Y, Kanbay M, & Johnson RJ. Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy: A Potentially New Modifiable Target? *American Journal of Hypertension*. 2017;30(3):229-231. doi: 10.1093/ajh/hpw195
40. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558-570.
41. Gu J, Fan YQ, Zhang HL, Zhang JF, Wang CQ. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens*. 2018;20:560–567. <https://doi.org/10.1111/jch.13210>
42. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(12):823-831.
43. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):66-83. doi:10.1161/JAHA.117.006683
44. Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016;15(213):15-19.

(received 27.02.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 27.02.2019, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

Yu. Smeyanov,
Yu. Lakhtyn,
A. Romanyuk,
O. Belonozhko,

*Sumy State University, 2,
Rymkogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

DENSITY OF THE ADHERENCE OF RESTORATIVE
MATERIAL TO THE ENAMEL OF TEETH WITH DIFFERENT
FORMATION OF CARIOUS CAVITY EDGE

Introduction. At present, the question of the influence of carious cavity edge design on the density of the adherence of restorative material to the enamel remains discursive; there is some confusion in the open access publications on this topic.

Objectives. To study the density of the adherence of restorative material to the enamel of teeth depending on the design of the formation of carious cavity edge.

Materials and methods. The research was carried out using 30 intact third molars extracted upon clinical indications. The samples were divided into three groups, 10 in each, depending on the formation of carious cavities of the 1st class according to Black classification. In group I a classical carious cavity with even, straight-edged walls without the formation of the bevel (folds) of the enamel was formed. In group II, the outer beveling of enamel was made at an angle of 45° to the enamel-dentine border. In group III, the cavity was formed with an internal beveling of enamel. Carious cavities were restored with micro-hybrid composite light cured material LATELUX (PE "LATUS", Kharkiv). One-time vertical mechanical load with a force of 98.07 N was performed on restoration, and treated with thermocycled in a mode of 200 cycles at a temperature from 5 °C to 55 °C with an exposure of 60 seconds at each temperature. The teeth were separated in a medio-distal direction through a center of restoration with diamond disks, placed in a column of a raster electron microscope with a low vacuum chamber REM 102, and the contact area of the restoration with solid tissues of the teeth was studied, the density of their adherence, and the present gaps were measured and expressed in micrometers (μm)

Results. Electron diffraction pattern of the samples of group I showed that the density of the adherence of the restorative material to the enamel of the carious cavity was different throughout: sometimes thick, sometimes the space in the contact area was determined. Moreover, the space was formed between the adhesive layer of the material and enamel. The space size averaged $7.90 \pm 0.73 \mu\text{m}$ (95% CI: 6.3: 9.5). Enamel prisms adjoined in the area of contact with the material partly linear, longitudinal along its axis or transversely, obliquely with a slanted body.

In the samples of group II restorative material was evenly in contact with the layer of adhesive, adherence of which to the enamel edge of the carious cavity was dense almost throughout. But in some areas there was a violation of the contact of the enamel with the adhesive layer, there were cracks $2.76 \pm 0.52 \mu\text{m}$ (95% CI: 1.6: 3.9). Enamel prisms in the area of contact with the material were located more transversely to their axis, obliquely with a slanted body.

In the samples of group III, the adherence of the restorative material to the enamel of the carious cavity was not dense almost throughout. The restorative material had a uniform contact with the adhesive. At the same time, there was a breach of contact in the form of cracks of 16.50 ± 0.89 (95% CI: 14.6: 18.4) μm observed between adhesive and enamel. Enamel prisms in the zone of contact with the material were linear, longitudinal along its axis.

Conclusions. The greatest density of the adherence of restorative material to the enamel of teeth occurs when forming the outer beveling of the enamel edge in the carious cavities of the 1st class according to Black classification.

Keywords: carious cavity class I, preparation of carious cavity, restoration of carious cavity, density of the adherence of material to enamel, scanning electron microscopy.

Corresponding author: y.lahtin@med.sumdu.edu.ua

Резюме

Ю. В. Сміянов,
Ю. В. Лахтін,
А. М. Романюк,
О. В. Білоножко,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ЩІЛЬНІСТЬ ПРИЛЯГАННЯ РЕСТАВРАЦІЙНОГО МАТЕРІАЛУ ДО ЕМАЛІ ЗУБІВ З РІЗНИМ ФОРМУВАННЯМ КРАЮ КАРІОЗНОЇ ПОРОЖНИНИ

Мета. Вивчити щільність прилягання відновлювального матеріалу до емалі зубів залежно від дизайну формування краю каріозної порожнини.

Матеріали і методи. Проведено дослідження на 30 видалених за клінічними показаннями інтактних третіх молярах. Зразки поділили на три групи по 10 в кожній. В I групі формували класичну каріозну порожнину без формування скося (фальца) емалі, II – зовнішній скіс емалі під кутом 45° до емалево-дентинної межі, III – внутрішній скіс емалі. Порожнини відновлювали композиційним світлотвердним матеріалом, здійснювали механічне навантаження, зуби піддавали термоциклуванню, сепарували в медіо-дистальному напрямку через центр реставрацій, досліджували в растровому електронному мікроскопі "РЭМ 102" і вивчали зону контакту реставрації з твердими тканинами зубів, щільність їх прилягання, проміжки вимірювали і виражали в мікрометрах (мкм).

Результати. В зразках I групи щільність прилягання матеріалу до емалі порожнини на всьому протязі було різним: місцями щільне, іноді визначали простір між адгезивним шаром матеріалу і емаллю до $7,90 \pm 0,73$ мкм (ДІ 95 %: 6,3:9,5). В зразках II групи матеріал рівномірно контактував з прошарком адгезиву, прилягання якого до емалі краю каріозної порожнини було щільним майже на всьому протязі, в окремих ділянках відзначалося порушення контакту, щілини розміром $2,76 \pm 0,52$ мкм (ДІ 95 %: 1,6:3,9). В зразках III групи прилягання реставраційного матеріалу до емалі каріозної порожнини не було щільним майже на всьому протязі, зазначалися щілини розміром $16,50 \pm 0,89$ (ДІ 95 %: 14,6:18,4) мкм.

Висновки. Найбільша щільність прилягання відновлювального матеріалу до емалі зубів відбувається при формуванні зовнішнього скося емалевого краю в каріозних порожнинах I класу за Блекум.

Ключові слова: каріозна порожнина I класу, препарування каріозної порожнини, відновлення каріозної порожнини, щільність прилягання матеріалу до емалі, скануюча електронна мікроскопія.

Резюме

**Ю. В. Сміянов,
Ю. В. Лахтін,
А. М. Романюк,
О. В. Білоножко,**

Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, Україна, 40007

ПЛОТНОСТЬ ПРИЛЕГАНИЯ РЕСТАВРАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ К ЭМАЛИ ЗУБОВ С РАЗЛИЧНЫМ ФОРМИРОВАНИЕМ КРАЯ КАРИОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ

Цель. Изучить плотность прилегания восстановительного материала к эмали зубов в зависимости от дизайна формирования края кариозной полости.

Материалы и методы. Проведено исследование на 30 удаленных по клиническим показаниям интактных третьих молярах. Образцы разделили на три группы по 10 в каждой. В I группе формировали классическую кариозную полость без формирования скоса (фальца) эмали, II – внешний скос эмали под углом 45° к эмалево-дентинной границе, III – внутренний скос эмали. Полости восстанавливали композиционным светоотверждаемым материалом, осуществляли механическую нагрузку, зубы подвергали термоциклированию, сепарировали в медио-дистальном направлении через центр реставраций, исследовали в растровом электронном микроскопе "РЭМ 102» и изучали зону контакта реставрации с твердыми тканями зубов, плотность их прилегания, промежутки измеряли и выражали в микрометрах (мкм).

Результаты. В образцах I группы плотность прилегания материала к эмали на всем протяжении была разной: местами плотное, иногда определяли пространство между адгезивным слоем материала и эмалью до $7,90 \pm 0,73$ мкм (ДИ 95 %: 6,3: 9,5). В образцах II группы материал равномерно контактировал с прослойкой адгезива, прилегание которого к эмали было плотным почти на всем протяжении, в отдельных участках отмечалось нарушение контакта, щели размером $2,76 \pm 0,52$ мкм (ДИ 95 %: 1,6: 3,9). В образцах III группы прилегание материала к эмали не было плотным почти на всем протяжении, отмечались щели размером $16,50 \pm 0,89$ (ДИ 95 %: 14,6: 18,4) мкм.

Выводы. Наибольшая плотность прилегания восстановительного материала к эмали зубов наблюдается при формировании внешнего скоса эмалевого края в кариозных полостях I класса по Блеку.

Ключевые слова: кариозная полость I класса, препарирование кариозной полости, восстановление кариозной полости, плотность прилегания материала к эмали, сканирующая электронная микроскопия.

Автор, відповідальний за листування: y.lahtin@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Основною причиною недовговічності реставрацій в зубах є вторинний карієс (ВК) [2, 18]. Вторинний карієс виникає через низку факторів, пов'язаних як з фізико-хімічними властивостями відновлювального матеріалу, особливостями ризиків його виникнення у пацієнтів, так і з технікою препарування каріозних порожнин [1, 4, 5, 8, 10]. В практичній діяльності лікар стикається з кількома потенційними факторами ризику виникнення ВК на рівні оператора, пацієнта, зуба і відновлення [12]. Кожен окремий фактор і

їх взаємне поєднання може призвести до його розвитку [15].

Як згадували вище, на розвиток ВК впливає техніка препарування каріозних порожнин. При препаруванні емалевого краю каріозної порожнини I класу за Блеку зазвичай дотримуються двох підходів: з формуванням скосу і без скосу. В даний час питання про вплив дизайну краю каріозної порожнини на маргінальну адаптацію відновлювального матеріалу до стінок порожнини залишається дискусійним, по ньому

досі зберігається деяка плутанина у відкритих публікаціях [14].

Деякі авторів вказують, що немає необхідності робити скіс уздовж країв каріозної порожнини, тому що це призводить до непотрібного її збільшення, стоншення країв [9]. Тому для реставрацій I класу бічних зубів адгезивними композиційними матеріалами висувуються окремі вимоги до препарування. Рекомендується щадне мінімальне препарування без формування скося емалі, видалення тільки зруйнованих тканин [16]. Інші дослідники вказують на необхідність формування скося в емалі, бо це дає змогу зменшити проникність фарби між матеріалом і емаллю, тобто ущільнити їх контакт [7]. Тому виникає необхідність дослідити цю проблему.

Мета

Вивчити щільність прилягання відновлювального матеріалу до емалі зубів залежно від дизайну формування краю каріозної порожнини.

Матеріали і методи

Проведено дослідження на 30 видалених за клінічними показаннями інтактних третіх молярів. Зуби очищали від м'яких тканин, поміщали на 2 хвилини в 5,25 % розчин гіпохлориту натрію для дезінфекції і зберігали в дистильованій воді до використання. З дослідів виключали зуби з ознаками карієсу, пошкодженою емаллю та стертістю твердих тканин.

Відповідно до проекту підготовки зразки були випадковим чином розділені на три групи по 10 в кожній залежно від сформованих у них каріозних порожнин I класу за Блемом. В I групі зубів формували класичну каріозну порожнину з рівними, прямовисними стінками без формування скося (фальца) емалі. В II групі – робили зовнішній скіс емалі під кутом 45° до емалево-дентинної межі. В зубах III групи порожнину формували з внутрішнім скосям емалі.

Каріозні порожнини формували на оклюзійній поверхні розмірами в медіо-дистальному напрямку 4 мм, вестибуло-оральному – 3 мм і глибиною – на 2 мм нижче емалево-дентинної межі твердосплавним бором типу FG 700 SL з карбиду вольфраму (фірма «SS WHITE») для турбінного наконечника з розпиленням води і повітря на швидкості обертання 300000 об/хв з наступним відновленням мікрогібридним композиційним світлотвердним матеріалом LATELUX (тип II, ISO 4049: 2000) (ПП «Латус», Харків) згідно з інструкцією виробника.

Для зістарювання пломб всі зуби піддавали термоциклюванню в режимі 200 циклів при

температурі від 5° до 55 ° С з експозицією 60 секунд при кожній температурі [19].

На наступному етапі зразки заливали епоксидним клеєм у форму, робили в ньому лунки і після застигання поміщали кореневу частину зубів для подальших досліджень. За допомогою твердоміра ТР 5006-02 (НПП «Техмаш», Росія) додатково на реставрацію здійснювали одноразове вертикальне механічне навантаження силою 98,07 Н (відповідає 10 кг-сили) протягом 2 секунд.

Вивчення щільності прилягання пломбувального матеріалу до емалі виконували на растровому електронному мікроскопі РЕМ 102 (Selmi, Україна) при прискорюючій напрузі 30 KeV. Для цього зуби сепарували алмазними дисками товщиною 0,1 мм при 3000 об/хв з охолодженням в медіо-дистальному напрямку через центр реставрацій. З метою усунення дефектів і грубих шорсткостей поверхню розпилювали до дзеркального блиску за допомогою полірувальних дисків Sof-Lex (3M ESPE), промивали етиловим спиртом для видалення забруднень. Розпилювали у фізіологічному розчині з кристалами тимолу (для запобігання висихання і дезінфекції). Зразки закріплювали на предметному столику, для електропровідності на їх поверхню напилювали вуглець завтовшки 12–15 нм у вакуумній установці ВУП-5, що забезпечувало оптимальні умови для електронно-мікроскопічного дослідження, фіксували до металевих пластин сумішшю клею ПВА з графітом. Після цього їх поміщали в колону растрового електронного мікроскопа із камерою низького вакууму "РЕМ 102", фотографували при різному збільшенні і вивчали зону контакту реставрації з твердими тканинами зубів, щільність їх прилягання та наявні проміжки вимірювали і виражали в мікрометрах (мкм).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з допомогою статистичної комп'ютерної програми MS Excel XP Windows. Визначали середню і її похибку ($M + m$), довірчий інтервал (ДІ 95 %) середньої. Вірогідність статистичної різниці між групами перевіряли непараметричним U-критерієм Манна–Уїтні.

Результати дослідження

На електронограмах зразків I групи щільність прилягання реставраційного матеріалу до емалі каріозної порожнини на всьому протязі було різним: місцями щільне, іноді визначали простір в зоні контакту. Причому простір

утворювався між адгезивним шаром і емаллю. Розмір щілини в середньому дорівнював $7,90 \pm 0,73$ мкм (ДІ 95 %: 6,3:9,5). Емалеві призми

прилягали в зоні контакту з матеріалом частково лінійно, повздовжню за своєю віссю або поперечно, косо скошеним тілом (рис. 1).

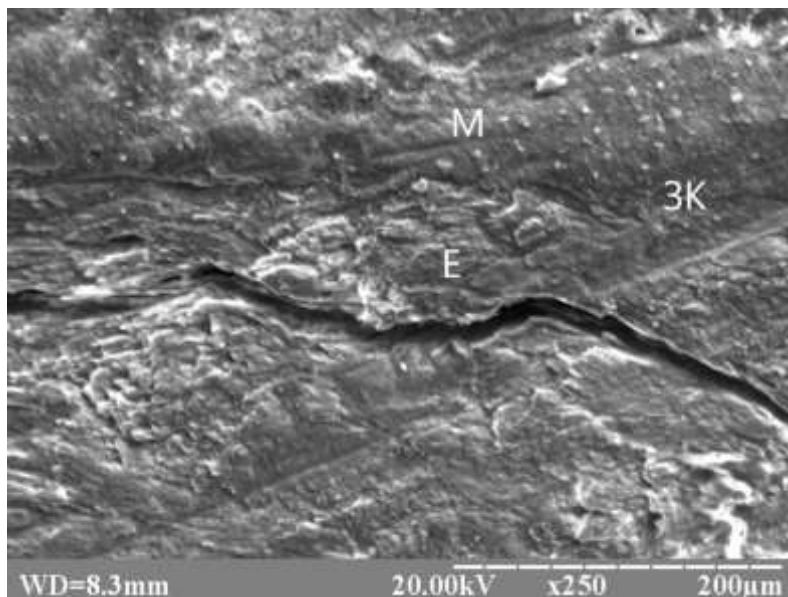


Рисунок 1 – СЕМ зони контакту відновлювального матеріалу з емалевим краєм: без скосу емалі (Е – емаль, М – матеріал, ЗК – зона контакту)

В зразках II групи реставраційний матеріал рівномірно контактував з прошарком адгезиву, прилягання якого до емалі краю каріозної порожнини було щільним майже на всьому протязі (рис. 2). Але в окремих ділянках відзначалося

порушення контакту емалі з адгезивним шаром, були щілини розміром $2,76 \pm 0,52$ мкм (ДІ 95 %: 1,6:3,9). Емалеві призми в зоні контакту з матеріалом розташовані більше поперечно їхньої вісі, косо скошеним тілом.

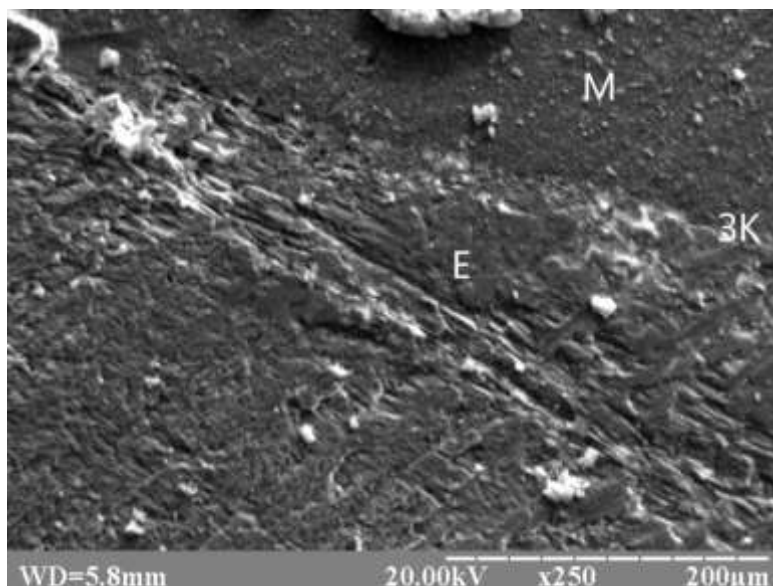


Рисунок 2 – СЕМ зони контакту відновлювального матеріалу з емалевим краєм: зовнішній скіс емалі (Е – емаль, М – матеріал, ЗК – зона контакту)

В зразках III групи прилягання реставраційного матеріалу до емалі каріозної порожнини не було щільним майже на всьому протязі. Відновлювальний матеріал мав рівномірний контакт з адгезивом. В той же час між адгезивом і емаллю

зазначалося порушення контакту у вигляді щілин розміром $16,50 \pm 0,89$ (ДІ 95 %: 14,6:18,4) мкм (рис. 3). Емалеві призми в зоні контакту з матеріалом розташовані лінійно, повздовжню за своєю віссю.

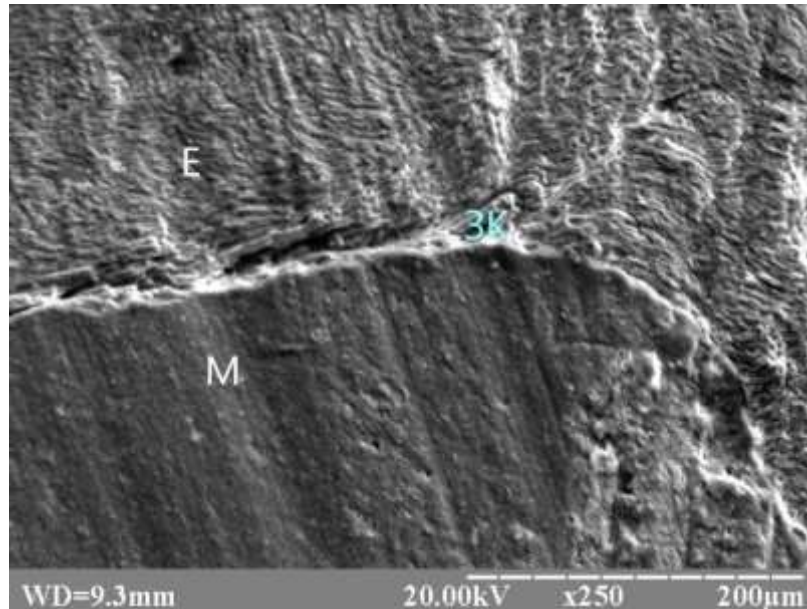


Рисунок 3 – СЕМ зони контакту відновлювального матеріалу з емалевим краєм: внутрішній скіс емалі (Е – емаль, М – матеріал, ЗК – зона контакту)

Обговорення результатів

В процесі виконання функції емаль зубів піддається внутрішнім напруженням і деформаціям. Це забезпечує їй механічну міцність і сприяє адаптації до функціонального навантаження, яке передається від кристалів гідроксиапатиту емалі на призму, потім через емалево-дентинну межу на нижчі морфологічні структури. Тим самим забезпечується компенсація напружень, яка не дозволяє зруйнуватися всій системі. Компенсація здійснюється за рахунок модуля пружності окремих емалевих призм, який, в свою чергу, залежить від орієнтації кристалів гідроксиапатиту, наявності оболонки призм, щільності пакування смуг Гунтера Шредера в одиниці площі емалі [3, 13, 20].

Фізичні характеристики напружень і деформацій в емалі інтактних зубів відрізняються від реставрованих. Власне напруження в твердих тканинах інтактного зуба максимально (74,2 МПа) тільки в області прикладання навантаження. У реставрованому же зубі з приводу каріозної порожнини I класу максимальне напруження значно вище (119 МПа) і виникає в зоні контакту емалі з реставрацією [11].

Відомо, що межа міцності при розтягуванні емалі залежить від орієнтації її призм. Функціо-

нальне навантаження, яке спрямовано по осі призм, забезпечує межу міцності емалі при розтягуванні в 2 рази вище, ніж спрямованого перпендикулярно [6]. Ці дані свідчать про важливість дизайну формування краю каріозної порожнини I класу з урахуванням орієнтації призм і кристалів апатиту.

Призми емалі в ділянці фісур розходяться радіально від поверхні вглиб. При препаруванні емалі і формуванні різного дизайну краю вони і перетинаються по-різному. Цілком очевидно, що навантаження через реставрацію на них буде орієнтоване не однаково. Від напрямку навантаження по відношенню до призм в емалі будуть виникати відповідні процеси напруження і деформації.

Як показали результати дослідження, присвячені вивченню маргінальної адаптації реставраційного матеріалу до стінок каріозної порожнини за допомогою тесту мікропідтікання фарбника, в зубах, де емалевий край каріозної порожнини сформовано прямовисно без скосу, призми при препаруванні перетинаються косо. Отже, навантаження спрямовано частково і по осі призм, і перпендикулярно до них. У зоні контакту реставрації з емаллю в ній виникають середні напружено-деформаційні процеси, в резуль-

таті чого порушується міцність з'єднання і виникають мікропідтікання барвника в 66 % досліджуваних зубів. При сформованому краї емалі у вигляді внутрішнього конуса пучки емалевих призм перетинаються уздовж осі і реставраційний матеріал контактує з їх бічною поверхнею. Функціональне навантаження спрямоване перпендикулярно до їх осі. Це найменш сприятливий варіант, при якому виникають максимальні напружено-деформаційні процеси в емалі. Тому мікропідтікання барвника спостерігаються у 80 % зубів, що може свідчити про недостатню щільність контакту реставрації з тканинами зуба. Найменші значення напруги і деформації в емалі відбуваються при наявності зовнішнього

скоса під кутом 45° . При такому дизайні формування її краю призми перетинаються поперечно своєї осі. Відповідно і навантаження через реставрацію передається по осі призм, що забезпечує найбільш щільне прилягання матеріалу до стінок краю каріозної порожнини і викликає маргінальну проникність барвника тільки в 20 % зубів [17]. Ці дані узгоджуються з отриманими нами результатами, а саме: розмір щілин в зоні контакту реставраційного матеріалу з емаллю зубів, краї порожнин в яких сформовані з зовнішнім скосом (II група зразків) в 3 рази менші за I ($p = 4E-05$) і майже в 6 разів за III групу ($p = 3E-06$).

Висновки

Таким чином, найбільша щільність прилягання відновлювального матеріалу до емалі зубів відбувається при формуванні зовніш-

нього скосу емалевого краю в каріозних порожнинах I класу за Блеком.

References (список літератури)

1. Al Sunbul H, Silikas N, Watts DC. Polymerization shrinkage kinetics and shrinkage-stress in dental resin-composites. *Dental Materials*. 2016;32(8):998-1006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2016.05.006>.
2. Alvanfoush N, Palamara J, Wong RH, Burrow MF. Comparison between published clinical success of direct resin composite restorations in vital posterior teeth in 1995–2005 and 2006–2016 periods. *Australian dental journal*. 2017;62(2): 132-145.
3. An B, Wang R, Arola D, Zhang D. Damage mechanisms in uniaxial compression of single enamel rods. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2015;42:1-9.
4. Benetti AR, Peutzfeldt A, Lussi A, Flury S. Resin composites: Modulus of elasticity and marginal quality. *Journal of dentistry*. 2014;42(9):1185-1192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.07.004>.
5. Braga RR, Koplin C, Yamamoto T, Tyler K, Ferracane JL, Swain MV. Composite polymerization stress as a function of specimen configuration assessed by crack analysis and finite element analysis. *Dental Materials*. 2013;29(10):1026-1033. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2013.07.012>.
6. Carvalho RM, Santiago SL, Fernandes CAO, Suh BI, Pashley DH. Effects of prism orientation on tensile strength of enamel. *Journal of Adhesive Dentistry*. 2000;2(4):251-257.
7. Coelho-de-Souza FH, Rocha Ada C, Rubini A, Klein-Júnior CA, Demarco FF. Influence of adhesive system and bevel preparation on fracture strength of teeth restored with composite resin. *Braz Dent J*. 2010;21:327-331. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402010000400007>.
8. Ferracane JL, Hilton TJ. Polymerization stress—Is it clinically meaningful? *Dental Materials*. 2016;32(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2015.06.020>.
9. Isenberg BP, Leinfelder KF. Efficacy of beveling posterior composite resin preparations. *J Esthet Dent*. 1990; 2:70–73. DOI: 10.1111/j.1708-8240.1990.tb00612.x.
10. Kuper NK, van de Sande FH, Opdam NJM. [et al.]. Restoration Materials and Secondary Caries Using an In Vitro Biofilm Model. *JDR*. 2015;94(1):62-68.
11. Lakhtin YV, Smeyanov YV. Modeling the stress state of hard tissues of a tooth in the process of restoration of class I carious cavities. *GISAP: Medical Science, Pharmacology*. 2016;9:17-20.
12. Laske M, Opdam NJ, Bronkhorst EM, Braspenning JC, Huysmans MCD. Longevity of direct restorations in Dutch dental

- practices. Descriptive study out of a practice based research network. *Journal of dentistry*. 2016;46:12-17.
13. Lynch CD, O'Sullivan VR, Dockery P, McGillicuddy CT, Sloan AJ. Hunter-schreger band patterns in human tooth enamel. *J Anat*. 2010;217(2):106-15.
14. Lynch CD, Wilson NHF. Managing the phase-down of amalgam: part I. Educational and training issues. *British Dental Journal*. 2013;215(3):109-113. doi:10.1038/sj.bdj.2013.737.
15. Peutzfeldt A, Asmussen E. Determinants of in vitro gap formation of resin composites. *J. Dent*. 2004;32 (2):109–115.
16. Sabbagh J, McConnell RJ, McConnell MC. Posterior composites: Update on cavities and filling techniques. *Journal of dentistry*. 2017;57:86-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.11.010>.
17. Smeyanov Y, Lakhtin Y. The influence of stress-strain processes in tooth enamel on the marginal permeability of class i restorations with a different design of the edge of the carious cavity. *Wiadomości Lekarskie*. 2018; LXXI(1):135-139.
18. Staxrud F, Tveit AB, Rukke HV, Kopperud SE. Repair of defective composite restorations. A questionnaire study among dentists in the Public Dental Service in Norway. *Journal of dentistry*. 2016;52:50-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.07.004>.
19. Umer F, Naz F, Khan FR. An in vitro evaluation of microleakage in class V preparations restored with Hybrid versus Silorane composites. *J Conserv Dent*. 2011;14:103-107. doi: 10.4103/0972-0707.82600.
20. Yoon YJ, Kim IH, Han SY. The reason why a sheath exists in enamel. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*. 2015;16(4):807-811.

(received 24.11.2018, published online 29.03.2019)

(одержано 24.11.2018, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

N. G. Malysh,
M. D. Chemych,
O. V. Kuzmenko,
*Sumy State University, 2,
Rymkogo-Korsakova st., 40007
Sumy, Ukraine*

OPTIMIZATION OF EPIDEMIOLOGICAL SUPERVISION FOR
ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN UKRAINE

Introduction. Acute intestinal infections nowadays remain a burning problem for many countries of the world, especially with middle and low income, in spite of improved sanitary and hygienic conditions of living and drinking water quality. Therefore, the system of epidemiological surveillance of acute intestinal infections needs to be improved.

Purpose. The paper presents the results of studies on the dynamics of the incidence of shigellosis, salmonellosis, diarrhegenic escherichiosis, demographic statistics and indicators of sanitary-hygienic monitoring for the period 2001-2017 in the Sumy region. Epidemiological and statistical methods of research, multivariate analysis were applied.

Discussion. It was established that in the investigated period incidence rates for shigellosis decreased from 42.3 per 100 thousand population to 0.5, salmonellosis increased 13.0 to 17.7, diarrhegenic escherichiosis – varied at 3.70–2.20. At the same time, the population of the region has decreased from 1317.8 thousand people in 2001 to 1104.5 thousand in 2017, the population density decreased from 55.3 (persons per km²) to 46.3, the natural population movement decreased from -11.1 % to -8.6, migratory movement – from -5.2 % to -0.7, the prevalence of diseases of the digestive system has increased from 13004.0 per 100 thousand people to 17124.89. It has been established that in those examined for prophylactic purposes, the frequency of isolation of shigella and salmonella decreased from 146.5 and 20.7 per 100 thousand to 0, enteropathogenic *Coli Bacilli* – from 671.4 to 24.9. Results of sanitary-hygienic monitoring of food and drinking water showed that the frequency of detection of "non-standard" samples of water was 8.1 %, meat products – 5.2 %, milk and dairy products – 4.3 %, sugar and confectionery products – 5.6 %, eggs – 4.2 %. The frequency of separation of sanitary and indicative microflora from equipment, the hands of workers in public catering facilities was 4.7 %, food enterprises and enterprises for the production of confectionery creamy products 3.4 % and 1.03 %, respectively, dairies – 1.6 %. In the course of statistical analysis, with the help of Statistica applications, the dependence of the morbidity on the influence of risk factors was established and presented as a linear multivariate regression equation. Using predictive values of risk factors, with the use of regression equations, predictive values of morbidity were obtained for the most significant forms of acute intestinal infections. In 2018–2020, an increase in the incidence of shigellosis, salmonella, diarrhegenic escherichiosis is expected. Among the risk factors, the greatest impact will be provided by the increase in population density, the prevalence of diseases of the digestive system, migration of the population, "non-

standard" microbiological indicators of meat and meat products.

Thus, identifying risk factors for epidemic situation and using a mathematical model to predict the development of the epidemic process of acute intestinal infections, taking into account demographic indicators and socio-hygienic monitoring data can be an important part of the system for improving epidemiological surveillance.

Keywords: epidemiological surveillance, risk factors, prognosis, shigellosis, salmonellosis, diarrhegenic escherichiosis.

Corresponding author: ng.malysh@kinf.sumdu.edu.ua

Резюме

Н. Г. Малиш,

М. Д. Чемич,

О. В. Кузьменко,

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГОСТРИМИ КИШКОВИМИ ІНФЕКЦІЯМИ В УКРАЇНІ

Досліджено динаміку захворюваності на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози, демографічну статистику та показники санітарно-гігієнічного моніторингу за період 2001–2017 рр. у Сумській області. Застосовані епідеміологічний та статистичний методи дослідження, багатофакторний аналіз.

Встановлено, що у досліджуваному періоді показники інцидентності на шигельоз зменшилися з 42,3 на 100 тисяч населення до 0,5; сальмонельоз – зросли з 13,0 до 17,7; діареєгенні ешерихіози – варіювали на рівні 3,70–2,20. При проведенні статистичного аналізу, за допомогою пакету прикладних програм Statistica, встановлено залежність захворюваності від впливу факторів ризику: чисельність і щільність населення; природний і міграційний рух населення; поширеність хвороб органів травлення; частота виявлення: носіїв патогенних ентеробактерій, «нестандартних» зразків води, сирого м'яса і м'ясопродуктів, молока і молокопродуктів, цукру і кондитерських виробів, яєць; виділення санітарно-показової мікрофлори із обладнання і рук працівників у закладах громадського харчування, харчових підприємствах, підприємствах із виробництва кондитерських виробів із кремом, молокозаводах. Використовуючи значення факторів ризику, із застосуванням регресійних рівнянь, була спрогнозована захворюваність на найбільш значущі форми гострих кишкових інфекцій.

Ключові слова: епідеміологічний нагляд, фактори ризику, прогноз, шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози.

Резюме

Н. Г. Малиш,

М. Д. Чемич,

О. В. Кузьменко,

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В УКРАИНЕ

Исследована динамика заболеваемости шигеллезом, сальмонеллезом, диарегенным эшерихиозом, демографической статистики и показателей санитарно-гигиенического мониторинга за период 2001–2017 гг. в Сумской области. Применены эпидемиологический и статистический методы исследования, многофакторный анализ.

Установлено, что в исследуемом периоде показатели инцидентности шигеллеза уменьшились с 42,3 на 100 тысяч населения до 0,5; сальмонеллеза – выросли с 13,0 до 17,7; диарегенных эшерихиозов – варьировали на уровне 3,70–2,20. При проведении статистического анализа, с использованием пакета прикладных программ Statistica, установлена зависимость заболеваемости от воздействия

факторов риска: численность и плотность населения; естественное и миграционное движение населения; распространенность болезней органов пищеварения; частоты выявления: носителей патогенных энтеробактерий, «нестандартных» проб воды, сырого мяса и мясо-продуктов, молока и молокопродуктов, сахара и кондитерских изделий, яиц; выделение санитарно-показательной микрофлоры с оборудования и рук работников в учреждениях общественного питания, пищевых предприятий, предприятий по производству кондитерских изделий с кремом, молокозаводов. Используя значения факторов риска, с применением регрессионных уравнений, спрогнозирована заболеваемость наиболее важных нозологических форм острых кишечных инфекций.

Ключевые слова: эпидемиологический надзор, факторы риска, прогноз, шигеллез, сальмонеллез, диареогенные эшерихиозы.

Автор, відповідальний за листування: ng.malysh@kinf.sumdu.edu.ua

Вступ

Гострі кишкові інфекції (ГКІ) є актуальними для багатьох країн світу, особливо із середнім та низьким рівнем доходу [1, 2, 3, 4]. За даними ВООЗ, щороку у світі реєструють 1,7 млрд випадків захворювання на діарейні інфекції [5]. Покращення якості питної води та санітарно-гігієнічних умов проживання, сприяли незначному зниженню захворюваності на ГКІ [6]. Однак, міграційні процеси, міжнародний туризм, зростання ролі громадського харчування та інші фактори призвели до зміни значущості окремих джерел інфекції, шляхів передачі збудника, етіологічної структури ГКІ [7, 8, 9].

Отже, є необхідність удосконалення системи епідеміологічного нагляду за ГКІ, встановлення впливу соціальних факторів, визначення детермінант, які визначають тенденції розвитку епідемічного процесу на сучасному етапі.

Мета роботи – на підставі вивчення динаміки захворюваності на ГКІ у Сумській області, провісників та передумов ускладнення епідемічної ситуації, удосконалити епідеміологічний нагляд за ГКІ в Україні.

Матеріали та методи дослідження. Досліджено динаміку захворюваності на ГКІ, демографічні показники та показники санітарно-гігієнічного моніторингу за період 2001–2017 рр. у Сумській області. Використані: офіційна звітна документація ГУ Державної санітарно-служби у Сумській області (звітні форми №1 та №2), демографічні статистичні дані управління статистики у Сумській області, матеріали ДУ «Сумський обласний лабораторний центр МОЗ України».

Застосований епідеміологічний метод дослідження – для аналізу динаміки та визначення тенденцій захворюваності на ГКІ; для визначення умов та причин ускладнення перебігу епідемічного процесу ГКІ – багатофакторний аналіз.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010, Statistica.

Результати роботи. Досліджуючи динаміку захворюваності на ГКІ, що спричиняються класичними кишковими патогенами, було встановлено, що у період з 2001 до 2017 рр. показники інцидентності на шигельоз зменшилися з 42,3 у до 0,5 на 100 тис. нас., сальмонельоз – зросли з 13,0 до 17,7 на 100 тис. нас., діареогенні ешерихіози – варіювали у межах 3,70 до 2,20 на 100 тис. нас. (рис. 1).

Медіана захворюваності на сальмонельоз склала 16,4 на 100 тис. нас. і при цьому спостерігалася помірна тенденція до зростання інцидентності (Тпр.сер. = +2,3 %). Епідемічний процес діареогенних ешерихіозів характеризувався періодичними підйомами та зниженнями захворюваності (рівні інцидентності варіювали від 1,7 на 100 тис. нас. до 7,5).

Для встановлення факторів, що можуть сприяти активізації епідемічного процесу ГКІ, за рахунок його прихованого компоненту, були проаналізовані дані, щодо частоти виявлення носіїв патогенних ентеробактерій серед «декретованих» осіб; матеріали санітарно-гігієнічного моніторингу за продуктами харчування, питною водою та епідеміологічно значущими об'єктами; демографічні показники; поширеність хвороб органів травлення у населення Сумської області.

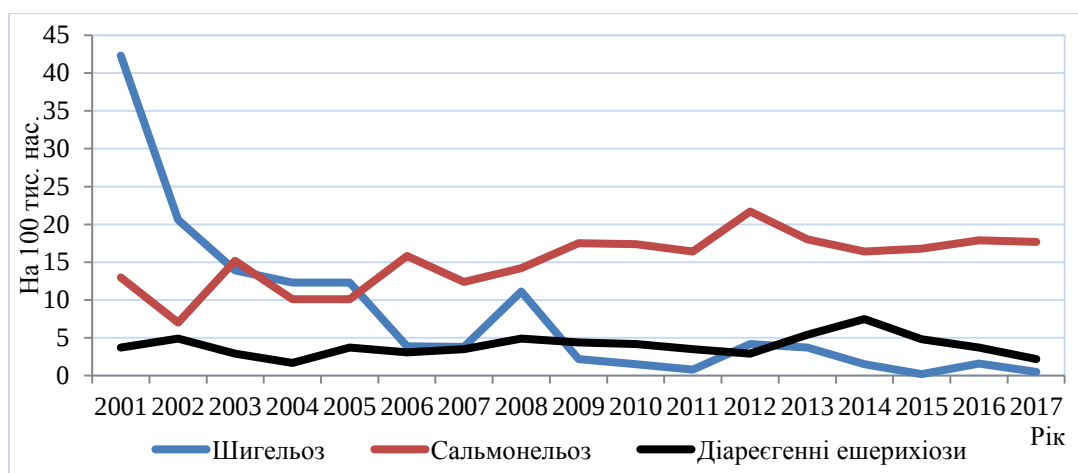


Рисунок 1 – Захворюваність на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози у Сумській області у 2001–2017 рр.

Сумщина розташована у північно-східній частині України. У досліджуваних роках чисельність населення області зменшилася з 1317,8 тис. осіб у 2001 р. до 1104,5 у 2017 р., щільність населення – з 55,3 (осіб на 1 км²) до 46,3, природний

рух населення – з -11,1 % до - 8,6, міграційний рух – з -5,2 % до - 0,7, водночас, поширеність хвороб органів травлення зростає з 13004,0 на 100 тис. нас. до 17124,89 (табл. 1).

Таблиця 1 – Демографічні показники та поширеність хвороб органів травлення у Сумській області у 2001–2017 рр.

Рік	Передумови ускладнення епідемічного процесу ГКІ				
	Чисельність населення (тис. Осіб)	Природний рух населення (%)	Міграційний рух населення (%)	Щільність населення (осіб на 1 км ²)	Поширеність хвороб органів травлення
2001	1317,8	-11,1	-5,2	55,3	13004,0
2002	1299,7	-11,1	-3,4	54,5	12604,4
2003	1279,9	-11,4	-3,8	53,7	13592,18
2004	1261,7	-11,5	-3,4	52,9	13911,38
2005	1243,9	-12,1	-2,7	52,2	13986,79
2006	1226,3	-10,1	-2,6	51,5	13892,42
2007	1211,4	-10,2	-2,3	50,8	14361,59
2008	1196,8	-9,6	-1,3	50,2	14554,99
2009	1184,0	-8,9	-1,2	49,7	14860,45
2010	1172,3	-8,4	-1,0	49,2	15074,2
2011	1161,5	-7,2	-0,8	48,7	15336,67
2012	1152,3	-6,9	-1,2	48,3	15778,15
2013	1143,2	-7,7	-1,5	47,9	16256,51
2014	1133,0	-8,0	-0,4	47,5	16390,32
2015	1123,0	-9,3	-0,9	47,1	16616,9
2016	1113,3	-8,9	1,04	46,7	16742,42
2017	1104,5	-8,6	-0,7	46,3	17124,89

Загальновідомо, що джерелом інфекції може бути як хворий, так і носій збудників ГКІ. Ситуація із виявленням носіїв патогенних ентеробактерій серед персоналу харчових підприємств, закладів громадського харчування, дитячих до-

шкільних закладів, складалася наступним чином: у досліджуваних роках частота ізоляції шигел та сальмонел знизилася, відповідно, з 146,5 та 20,7 на 100 тис. обст. у 2001 р. до 0 – у 2017 р. (рис. 2).

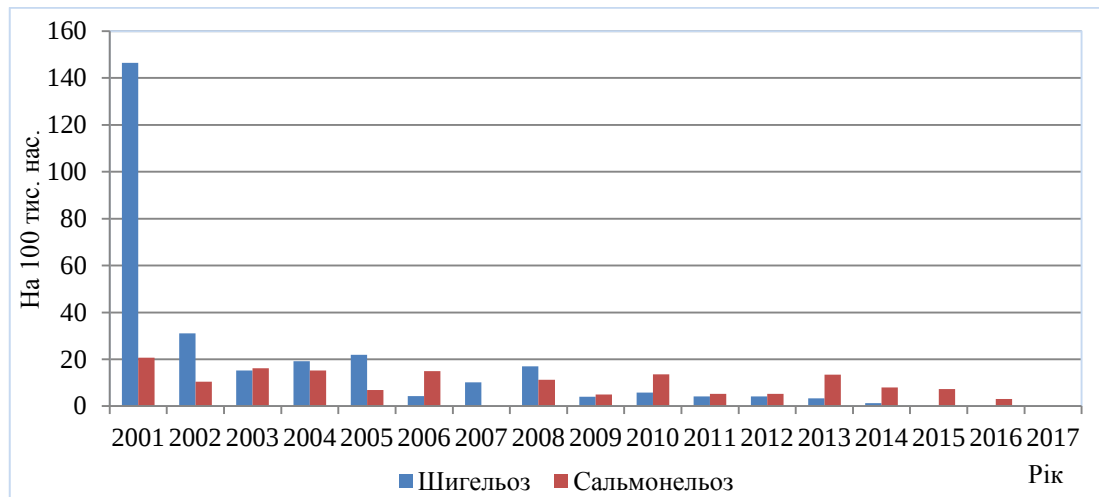


Рисунок 2 – Частота виявлення носіїв шигел, сальмонел, (на 100 тис. обст.) у Сумській області у 2001–2017 рр.

Частота виділення ентеропатогенних кишкових паличок від осіб обстежених з профілактичною метою зменшилася у 27 разів з 671,3 на 100 тис. обст. у 2001 р., до 24,9 – у 2017 рр.

Таким чином, спостерігається різке зменшення виявлення носіїв шигел, сальмонел та ентеропатогенних кишкових паличок.

В Україні з метою оцінки санітарної надійності об'єктів підвищеного епідеміологічного ризику, санітарно-бактеріологічному дослі-

дженню підлягають харчова сировина, готові блюда, кулінарні вироби, відібрані у закладах громадського харчування, харчових підприємствах. У 2001–2017 рр. частота виявлення «нестандартних» зразків води знаходилася у діапазоні 2,4–8,1 %, сирого м'яса і м'ясопродуктів – 0,9–5,2 %, молока і молокопродуктів – 1,1–4,3 %, цукру і кондитерських виробів – 0–5,6 %, яєць – 0–4,2 % (рис. 3).

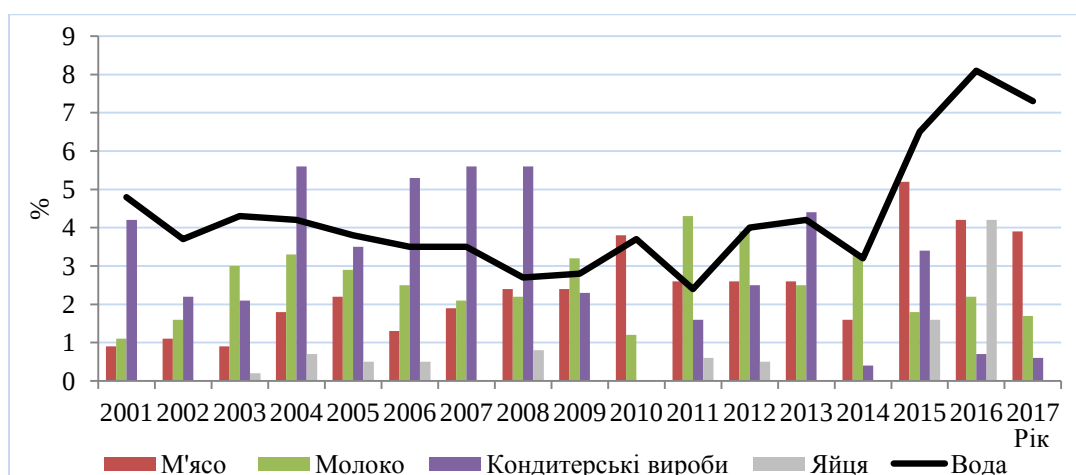


Рисунок 3 – Частота виявлення «нестандартних» проб продуктів харчування у Сумській області (%) у 2001–2017 рр.

Частота виявлення «нестандартних» зразків сирій птиці і птицепродуктів складала у 2001 р. – 3,2 %, у 2008 р. – 2,8 %, у 2009 р. – 16,2 %, у 2010 р. – 14,9 %, у 2011 р. – 13,5 %, у 2012 р. – 10,1 %, у 2013 р. – 7,5 %, у 2014 р. – 5,1 %, у 2015 р. – 11,7 %, у 2016 та 2017 рр. – 1,9 та 9,5 %, відповідно. У 2002–2007 рр. – «нестандартних» зразків сирій птиці і птицепродуктів виявлено не було.

Санітарно-бактеріологічний контроль методом змивів є додатковим контролем за санітарним станом підприємств, що застосовується при обстеженні, вищезазначених об'єктів і дає можливість оцінити їх стан. Частка «позитивних»

змивів (виділення санітарно-показової мікрофлори) на молокозаводах варіювала – від 0 до 1,6 %, у закладах громадського харчування – від 0,7 до 4,7 %, на харчових підприємствах та підприємствах з виробництва кондитерських виробів із кремом, відповідно, від 0,7 до 3,4 % та 0,1 до 1,03 % (рис. 4).

При статистичному аналізі даних, за допомогою пакету прикладних програм Statistica, встановлено залежність захворюваності від впливу факторів ризику. Дана залежність може бути формалізована у вигляді лінійного багатофакторного регресійного рівняння (1).

$$Y = a_0 + a_1 \cdot CH + a_2 \cdot PR + a_3 \cdot MR + a_4 \cdot SHN + a_5 \cdot PHOT + a_6 \cdot CI + a_7 \cdot ZPVCV + a_8 \cdot ZM + a_9 \cdot ZP + a_{10} \cdot ZMOL + a_{11} \cdot ZCKV + a_{12} \cdot ZY + a_{13} \cdot ZHP + a_{14} \cdot ZZGH + a_{15} \cdot ZPVKVK \quad (1)$$

де CH – чисельність населення; PR – показник природного руху населення; MR – показник міграційного руху населення; SHN – показник щільності населення; $PHOT$ – показник поширеності хвороб органів травлення; CI – частота ізоляції мікроорганізмів (шигел, сальмонел, патогенних ешерихій) від осіб обстежених із профілактичною метою; $ZPVCV$ – частота виявлення «нестандартних» зразків питної води, відібраної із джерел централізованого водопостачання; ZM – частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів; ZP – частота виявлення «нестандартних» зразків птиці та птицепродук-

тів; $ZMOL$ – частота виявлення «нестандартних» зразків молока та молокопродуктів; $ZCKV$ – частота виявлення «нестандартних» зразків цукру і кондитерських виробів; ZY – частота виявлення «нестандартних» зразків яєць; ZHP – частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні харчових підприємств; $ZZGH$ – частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні закладів громадського харчування; $ZPVKVK$ – частота виявлення «позитивних» змивів при обстеженні підприємств по виробництву кондитерських виробів із кремом.

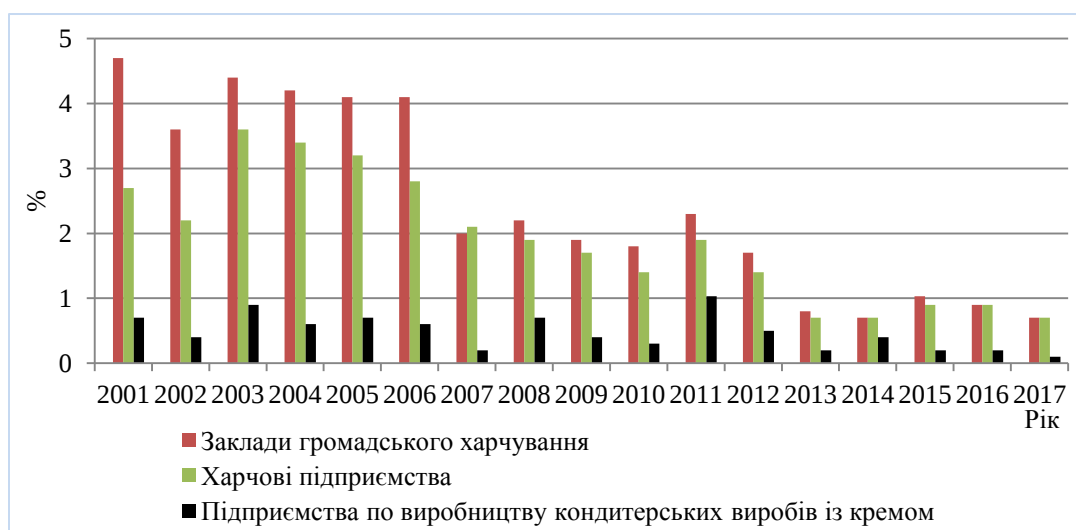


Рисунок 4 – Частота виявлення санітарно-показової мікрофлори у змивах, відібраних у закладах громадського харчування, харчових підприємствах (%) у 2001–2017 рр.

Використання лінійних багатофакторних регресійних рівнянь дає можливість спрогнозувати показники захворюваності на ГКІ. Однак для цього необхідно попередньо за допомогою побудови ліній трендів від часового фактору t та методу середнього коефіцієнту росту встановити прогностні значення факторів ризику. Прогнозування виділення шигел, сальмонел, ентеропатогенних кишкових паличок, від осіб обстежених з профілактичною метою; виявлення «нестандарт-

них» зразків: питної води, м'яса і м'ясопродуктів, птиці і птицепродуктів; виявлення санітарно-показової мікрофлори у змивах, відібраних у харчових підприємствах, закладах громадського харчування, підприємствах з виробництва кондитерських виробів із кремом, здійснювали за допомогою методу середнього коефіцієнту росту. Лінії тренду будували за допомогою регресійних рівнянь (табл. 2).

Таблиця 2 – Прогнозування показників факторів ризику ГКІ за допомогою методу побудови лінії тренду

Фактор впливу		Регресійне рівняння
Чисельність населення		$CH = 1313,474 - 13,101 \cdot t$
Показник	природного руху населення	$PR = -11.674 + 0.245 \cdot t$
	міграційного руху населення	$MR = -4.310 + 0.274 \cdot t$
	щільності населення	$SHN = 1159.036 - 0.552 \cdot t$
	поширеності хвороб органів травлення	$PHOT = -525129 + 268.83 \cdot t$
Частота ізоляції сальмонел від осіб обстежених з профілактичною метою		$CI = 1522.657 - 0.753 \cdot t$
«Нестандартні» зразки	молока та молокопродуктів	$ZMOL = -35.890 + 0.019 \cdot t$
	цукру і кондитерських виробів	$ZCKV = 376.67 - 0.186 \cdot t$
	яєць	$ZY = -160.45 + 0.08 \cdot t$

Використовуючи прийнятні методи прогнозування показників факторів ризику ГКІ були отримані їх прогностичні значення (табл. 3). Отримані шляхом розрахунків, прогностні зна-

чення факторів ризику були нами використані, при визначенні прогнозу захворюваності на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози, у регресійних рівняннях.

Таблиця 3 – Прогностні значення факторів ризику захворюваності на ГКІ

Фактор впливу		2018	2019	2020	2021
Чисельність населення		1077,66	1064,55	1051,45	1038,35
Показник	природного руху населення	-7,27	-7,02	-6,78	-6,53
	міграційного руху населення	0,62	0,89	1,17	1,44
	щільності населення	45,18	44,63	44,08	43,52
	поширеності хвороб органів травлення	17365,82	17634,65	17903,47	18172,30
Частота ізоляції, від осіб обстежених з профілактичною метою	шигел	1,00	0,77	0,59	0,45
	сальмонел	2,73	2,53	2,35	2,18
	патогенних ешерихій	20,27	16,50	13,43	10,93
«Нестандартні» зразки	води, відібраної із джерел централізованого водопостачання	7,49	7,69	7,90	8,11
	м'яса та м'ясопродуктів	4,27	4,68	5,13	5,63
	птиці та птицепродуктів	10,17	10,88	11,65	12,47
	молока та молокопродуктів	2,69	2,71	2,73	2,75
	цукру і кондитерських виробів	1,27	1,08	0,89	0,71
	яєць	1,29	1,37	1,45	1,53
«Позитивні» змиви, виявлені при обстеженні	харчових підприємств	0,64	0,59	0,54	0,50
	закладів громадського харчування	0,62	0,55	0,49	0,43
	підприємств з виробництва кондитерських виробів із кремом	0,09	0,08	0,07	0,06

За результатами складеного регресійного рівняння (2) був встановлений прямий вплив на рівень захворюваності на шигельоз показників природного і міграційного руху населення; щільності населення; частоти ізоляції шигел від осіб обстежених із профілактичною метою; частоти виявлення «нестандартних» зразків: питної води, відібраної із джерел централізованого во-

допостачання, м'яса і м'ясопродуктів, цукру і кондитерських виробів; частоти виявлення «позитивних» змивів при обстеженні підприємств з виробництва кондитерських виробів із кремом. Прямий вплив зазначених факторів свідчив про зростання захворюваності на шигельоз, при зростанні їх значень, відповідно, на 4,45; 14,52; 146,37; 0,15; 4,21; 7,92; 2,50; 12,23 одиниць.

$$\begin{aligned}
 YSH = & -1334.09 - 5.21 \cdot CH + 4.45 \cdot PR + 14.52 \cdot MR + 146.34 \cdot SHN \\
 & + 0.02 \cdot PHOT + 0.15 \cdot CI + 4.21 \cdot ZPVCV + 7.92 \cdot ZM \\
 & - 1.09 \cdot ZP + 4.87 \cdot ZMOL + 2.50 \cdot ZCKV - 10.65 \cdot ZY \\
 & - 9.57 \cdot ZHP + 12.23 \cdot ZPVKVK
 \end{aligned} \quad 2)$$

де YSH – шигельоз; CI – частота ізоляції шигельоз від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи метод кам'янистого осипу була визначена частка впливу кожного із факторів на динаміку захворюваності на шигельоз. Було встановлено, що найбільший вплив на зростання рівня захворюваності на шигельоз мають: збільшення щільності населення (частка впливу складає 10,73 %), поширеності хвороб органів травлення (10,33 %), міграційного руху населення (9,67 %).

У 2018–2021 рр. тенденції до зниження захворюваності на шигельоз не спостерігатиметься (рис. 5). Пріоритетними факторами впливу на погіршення епідемічної ситуації із шигельозу буде зростання щільності населення, поширеності хвороб органів травлення, міграційного руху населення.

$$\begin{aligned}
 YS = & -630,285 - 8,567 \cdot CH + 6,170 \cdot PR + 6,412 \cdot MR + 215,523 \\
 & \cdot SHN + 0,008 \cdot PHOT + 0,234 \cdot CI + 4,301 \cdot ZPVCV \\
 & + 6,743 \cdot ZM - 0,991 \cdot ZP + 6,142 \cdot ZMOL + 1,308 \cdot ZCKV \\
 & - 7,940 \cdot ZY - 6,441 \cdot ZHP + 6,308 \cdot ZPVKVK
 \end{aligned} \quad 3)$$

де YS – сальмонельоз; CI – частота ізоляції сальмонел від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи методу кам'янистого осипу було встановлено, що найбільший вплив на зростання захворюваності на сальмонельоз мають поширеність хвороб органів травлення (10,48 %), міграційний рух населення (9,45 %), частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (7,65 %).

Зважаючи на прогнозні значення захворюваності на сальмонельоз – у найближчі чотири

Аналогічне регресійне рівняння було складене і для сальмонельозу (3). За результатами складеного регресійного рівняння (3) був встановлений прямий вплив на захворюваність на сальмонельоз тих самих факторів, за виключенням молока і молокопродуктів, що і на інцидентність на шигельоз. При зростанні значень показників природного руху захворюваність на сальмонельоз зростатиме на 6,17 одиниць; міграційного руху – 6,41; щільності населення – 215,52; частоти виявлення «нестандартних» зразків питної води – 4,30; м'яса і м'ясопродуктів – 6,74; молока і молокопродуктів – 6,14; цукру і кондитерських виробів – 1,31; «позитивних» змивів, виявлених при обстеженні підприємств з виробництва кондитерських виробів із кремом – 6,31.

роки (2018–2021 рр.) відбудеться зростання захворюваності на сальмонельоз в 1,6 рази (рис. 6).

До пріоритетних факторів ризику погіршення епідемічної ситуації із сальмонельозу, на відміну від шигельозу, збільшення міграційного руху населення та частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів. Поширеність хвороб органів травлення також має значний вплив на інцидентність на сальмонельоз.



Рисунок 5 – Фактичні та прогнозні значення захворюваності на шигельоз

За результатами складеного регресійного рівняння (4) був встановлений прямий вплив на захворюваність на діареєгенні ешерихіози показників щільності населення (захворюваність зростатиме на 37,93 одиниці), поширеності хво-

роб органів травлення (0,004 одиниці), частоти ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою (0,011 одиниць) та частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (1,34 одиниці).

$$YDE = -91,616 - 1,556 \cdot CH + 37,933 \cdot SHN + 0,0041 \cdot PHOT + 0,011 \cdot CI - 2,218 \cdot ZPVCV + 1,341 \cdot ZM - 0,292 \cdot ZP - 2,999 \cdot ZPVKVK \quad 4)$$

де YDE – ДЕ; CI – частота ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених з профілактичною метою.

Використовуючи метод кам'янистого осипу було встановлено, що найбільший вплив на зростання захворюваності на діареєгенні ешерихіо-

зи мають поширеність хвороб органів травлення (частка впливу складала – 10,32 %), частота виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів (7,72 %), частота ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою (5,27 %).

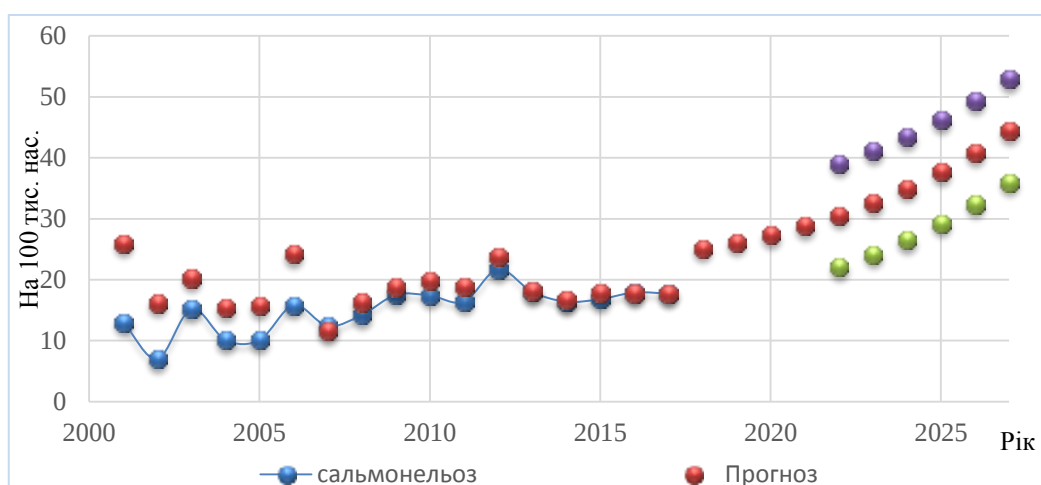


Рисунок 6 – Фактичні та прогнозні значення захворюваності на сальмонельоз

Використовуючи прогнозні значення факторів впливу, застосовуючи регресійне рівняння, були отримані прогнозні значення захворюваності на діареєгенні ешерихіози (рис. 7).

Враховуючи санітарно-гігієнічну ситуацію, у Сумській області, у порівнянні з 2017 р., слід очікувати зростання захворюваності на діареєгенні ешерихіози в 1,6 рази. Пріоритетними фак-

торами ризику, що зумовлюватимуть погіршення епідемічної ситуації із ГКІ, є зростання поширеності хвороб органів травлення, частоти ізоляції патогенних ешерихій від осіб обстежених із профілактичною метою, частоти виявлення «нестандартних» зразків м'яса та м'ясопродуктів.



Рисунок 7 – Фактичні та прогнозовані значення захворюваності на діареєгенні ешерихіози

Обговорення результатів роботи

У сучасний час спостерігається зниження захворюваності на шигельоз [10]. У 2017 р. у Сумській області рівень захворюваності був меншим у порівнянні з 2001 р. майже у 85 разів. Дещо інша ситуація спостерігається відносно сальмонельозу та діареєгенних ешерихіозів [11, 12]. Профілактичні заходи виявилися недостатньо ефективними. Інцидентність на сальмонельоз зростає. Епідемічна ситуація із діареєгенних ешерихіозів характеризується коливаннями показників захворюваності, без тенденції до зниження. Загальновідомо, що соціальні та природні фактори самі по собі не можуть зумовити виникнення ГКІ, однак опосередковано вони сприяють їх розвитку. Кожного року, при проведенні нагляду за об'єктами підвищеного епідеміологічного ризику, спеціалісти виявляють продукти харчування, що не відповідають за санітарно-мікробіологічними показниками вимогам санітарного законодавства, виділяють санітарно-показову мікрофлору, виявляють носіїв шигел, сальмонел, патогенних кишкових паличок, серед декретованих осіб. За допомо-

гою регресійного аналізу вдалося встановити фактори ризику, що детермінували рівні захворюваності. Серед демографічних факторів найбільший вплив динаміку ГКІ мають щільність населення у регіоні та міграційний рух. Підвищення їх показників слугуватиме передумовою ймовірного ускладнення епідемічної ситуації із шигельозу, сальмонельозу, діареєгенних ешерихіозів. Найбільш значущими факторами-провісниками, що свідчать про ймовірну активізацію епідемічного процесу із шигельозу є збільшення частоти виявлення санітарно-показової мікрофлори у змивах, відібраних у закладах громадського харчування та харчових підприємствах, сальмонельозу та діареєгенних ешерихіозів – «нестандартних» зразків сирого м'яса та м'ясопродуктів. Отже, об'єктами високого епідеміологічного ризику розвитку ГКІ в умовах Сумської області є заклади громадського харчування та харчові підприємства. Посилення контролю за дотриманням вимог санітарного законодавства, на вищезазначених об'єктах, сприятиме зниженню захворюваності на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози.

Висновки

1. За результатами побудованих економічних моделей, встановлена статистично підтверджена лінійна множинна регресійна залежність між захворюваністю на шигельоз, сальмонельоз, діареєгенні ешерихіози і демографічними, медичними та санітарно-гігієнічними факторами. Факторний аналіз дозволив визначити пріоритетні фактори ризику ускладнення епідемічної ситуації: щільність населення, міг-

раційний рух, поширеність хвороб органів травлення, «нестандартні» зразки м'яса і м'ясопродуктів.

2. Впровадження системи математичного моделювання прогнозування розвитку епідемічного процесу ГКІ із врахуванням демографічних, медичних показників та даних соціально-гігієнічного моніторингу, сприятиме удосконаленню епідеміологічного нагляду за ними.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у встановленні впливу природних факто-

рів на епідемічний процес ГКІ у сучасних умовах у Сумській області.

References (список літератури)

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. [Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-2013, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis]. *Lancet*. 2015;385 (9965):371-379.
2. Keusch GT, Walker CF, Das JK, Horton S, Habte D. [Diarrheal diseases /Child Health: Disease Control Priorities]. *Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank*. 2016; Apr. Chapter 9
3. Lakshminarayanan S, Jayalakshmy R. [Diarrheal diseases among children in India: Current scenario and future perspectives]. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Jan-Jun; 6(1):24-8.
4. GBD Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: asystematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Diarrhoeal Diseases Collaborators. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun 1.pii: S1473-3099(17)30276-1. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1.
5. WHO. Diarrhoeal disease Fact Sheet. 2013 April 2013 [cited 2016 10 December]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>.
6. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I. [Global, Regional, and National Causes of Child Mortality in 2000-2013, with Projections to Inform Post-2015 Priorities: An Updated Systematic Analysis]. *Lancet*. 2015; 385(9832): 430-40.
7. Shkarin VV, Chubukova OA, Blagonravova AS, Sergeeva AV. [The problematic issues of the combination of intestinal]. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(4):11-19.
8. Pechenik AS, Chuhrov YuS, Brusina EB, Drozdova OM. [The evolution of the epidemic process of acute intestinal infections, ways to improve epidemiological surveillance]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012;3(44):76-81.
9. Zabokritskiy NA. [Infectious morbidity in the Russian Federation and its development trends in the next decade]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatelnyy vestnik Zdorove i obrazovanie v XXI veke*. 2015;17(5):16-26.
10. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA. [Shigellosis]. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):801-812.
11. Marejková M, Petráš P. [Enterohemorrhagic Escherichia coli as the cause of diarrhea in the Czech Republic, 1965-2013]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014 Sep; 63(3):173-83.
12. Ziehm D, Rettenbacher-Riefler S, Kreienbrock L, [Risk factors associated with sporadic salmonellosis in children: a case-control study in Lower Saxony, Germany, 2008-2011]. *J. Epidemiol Infect*. 2015 Mar;143(4):687-694.

(received 10.03.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 10.03.2019, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

E. J. Arhij,
L. B. Prylypko,
B. M. Halay,

*Uzhhorod National University, 3
Narodna Square, Uzhhorod 88000,
Ukraine*

EVALUATION OF EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION
IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS
IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

Introduction and purpose. Research by the majority of scientists of the medical community proves the presence of combined pathologies, which implies further study of these conditions. One of these combinations is chronic pancreatitis (CP) and hypertension (H). Both diseases mutually worsen the course of each other. Therefore, the purpose of our study was to study the exocrine function of the pancreas (P) with the combination of CP and H.

Materials and methods. To study the mentioned problem, a comprehensive survey was conducted: 102 patients with CP in combination with H II stage, which formed the main group, and 23 practically healthy individuals who formed a control group, were examined. The evaluation of the external secretion function was carried out by measuring the elastase-1 level in stool and diastase level in urine; to establish the presence of "blood enzymes abnormalities" phenomenon, lipase and amylase blood levels were measured.

Results and discussion. Considering the sensitivity and specificity of the methods we used, the leading indicator of pancreas exocrine function in our study was the level of fecal eleasty-1. The obtained results indicate that in the examined contingent of patients the external-secretion insufficiency prevails on the edge of moderate and mild severity (157.82 ± 17.28 mcg/g versus 203.47 ± 13.64 mcg/g in the control group, $p < 0.01$). Analyzing the diastase concentrations in the urine, amylase and lipase in the blood, it can be stated that there were no increase in the level of diastase in the urine, no amylase or lipase in the blood in the examined patients. Although the values of all three last indices significantly differed from those in the control group. The study of correlations showed a positive strong correlation between the concentration of diastase in the urine and lipase in the blood ($r = 0.62$, $p < 0.01$), diastase in the urine and amylase in the blood ($r = 0.67$, $p < 0.01$), direct strong correlation between the level of lipase and amylase ($r = 0.54$, $p < 0.01$) and a negative relationship between diastase concentration in urine and elastase-1 in feces ($r = -0.20$, $p = 0.05$) in the examined population.

Conclusions. The complex of patients' examination for CP in conjunction with H should include the study of exocrine function of the pancreas. In spite of the availability, cost and informative nature of the diagnostic methods we have studied, it is

recommended to use the definition of FE-1 as a specific marker of the exocrine function of the pancreas.

Keywords: chronic pancreatitis, hypertension, exocrine function of the pancreas, pancreatic enzymes.

Corresponding author: name.lyubka@gmail.com

Резюме

Е. Й. Архій,
Л. Б. Прилипко,
Б. М. Галай,

ДВНЗ “Ужгородський національний університет”, пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, 88000

ОЦІНКА ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Вступ. Дослідження більшості науковців медичної спільноти підтверджують факт наявності поєднаних патологій, що передбачає подальше вивчення цих станів. Однією із таких комбінацій є хронічний панкреатит (ХП) та гіпертонічна хвороба (ГХ). Обидва захворювання взаємно погіршують перебіг одне одного. Тому метою нашого дослідження було вивчення екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) за умов поєднання ХП та ГХ.

Матеріали та методи. Для вивчення досліджуваної нами проблеми було проведено комплексне обстеження 102 хворих на ХП у поєднанні з ГХ II стадії, які сформували основну групу, та 23 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Оцінка зовнішньосекреторної функції ПЗ здійснювалася шляхом вимірювання еластази-1 у калі, діастази в сечі та для встановлення наявності феномену “відхилення ферментів у кров” – ліпази, амілази у крові.

Результати дослідження та обговорення результатів. Зважаючи на чутливість та специфічність використаних нами методів, провідним індикатором екзокринної функції ПЗ у нашому дослідженні можна вважати рівень фекальної еластази-1. Отримані нами результати вказують на те, що у обстеженого контингенту пацієнтів переважає зовнішньосекреторна недостатність на межі помірного та легкого ступеню важкості ($157,82 \pm 17,28$ мкг/г проти $203,47 \pm 13,64$ мкг/г у осіб контрольної групи, $p < 0,01$). Аналізуючи показники концентрацій діастази у сечі, амілази та ліпази у крові, можна стверджувати, що ні гіперамілазурію, ні гіперамілаземію, ні гіперліпаземію у обстежених пацієнтів не було діагностовано, хоча значення усіх трьох останніх показників статистично значимо відрізнялися від таких же у осіб контрольної групи. При вивченні кореляційних зв'язків встановлено позитивний сильний зв'язок між діастазурією та ліпаземією ($r = 0,62$, $p < 0,01$), діастазурією та амілаземією ($r = 0,67$, $p < 0,01$), прямий сильний кореляційний зв'язок між ліпаземією та амілаземією ($r = 0,54$, $p < 0,01$) та слабкий зворотній зв'язок між концентрацією діастази у сечі та еластазою-1 у калі ($r = -0,20$, $p = 0,05$) у обстеженого контингенту пацієнтів.

Висновки: комплекс обстеження пацієнтів на ХП у поєднанні з ГХ повинен включати дослідження екзокринної функції ПЗ. Зважаючи на доступність, вартість та інформативність вивчених нами методів діагностики, рекомендовано використовувати визначення ФЕ-1, як специфічного маркера екзокринної функції ПЗ.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, екзокринна функція підшлункової залози, панкреатичні ферменти.

Резюме

Э. Й. Архий,
Л. Б. Прилипко,
Б. М. Галай,

ГВУЗ “Ужгородский национальный университет”, пл. Народная, 3, г. Ужгород, Украина, 88000

ОЦЕНКА ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Введение. Исследования большинства ученых медицинского сообщества подтверждают факт наличия объединенных патологий, предусматривает дальнейшее изучение этих состояний. Одной из таких комбинаций является хронический панкреатит (ХП) и гипертоническая болезнь (ГБ). Оба заболевания взаимно ухудшают течение друг друга. Поэтому целью нашего исследования было изучение экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) в условиях сочетания ХП и ГБ.

Материалы и методы. Для изучения исследуемой нами проблемы было проведено комплексное обследование 102 больных ХП в сочетании с ГБ II стадии, которые сформировали основную группу, и 23 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Оценка внешнесекреторной функции ПЖ осуществлялась путем измерения эластазы-1 в кале, диастазы в моче и для установления наличия феномена “отклонения ферментов в кровь” – липазы, амилазы в крови.

Результаты исследования и обсуждение результатов. Учитывая чувствительность и специфичность использованных нами методов, ведущим индикатором экзокринной функции ПЖ в нашем исследовании можно считать уровень эластазы-1 в кале. Полученные нами результаты указывают на то, что у обследованного контингента пациентов преобладает внешнесекреторная недостаточность на границе умеренного и легкого степеней тяжести ($157,82 \pm 17,28$ мкг/г против $203,47 \pm 13,64$ мкг/г у лиц контрольной группы, $p < 0,01$). Анализируя показатели концентраций диастазы в моче, амилазы и липазы в крови, можно утверждать, что ни гиперамилазурию, ни гиперамилазему, ни гиперлипаземию у обследованных пациентов не было диагностировано, хотя значение всех трех последних показателей статистически значимо отличались от таких же у лиц контрольной группы. При изучении корреляционных связей установлена положительная сильная связь между диастазурией и липаземией ($r = 0,62$, $p < 0,01$), диастазурией и амилаземией ($r = 0,67$, $p < 0,01$), прямая сильная корреляционная связь между липаземией и амилаземией ($r = 0,54$, $p < 0,01$) и слабая обратная связь между концентрацией диастазы в моче и эластазой-1 в кале ($r = -0,20$, $p = 0,05$) у обследованного контингента пациентов.

Выводы: комплекс обследования пациентов ХП в сочетании с ГБ должен включать исследования экзокринной функции ПЖ. Несмотря на доступность, стоимость и информативность изученных нами методов диагностики, рекомендуется использовать определение ФЕ-1, как специфического маркера экзокринной функции ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь, экзокринная функция поджелудочной железы, панкреатические ферменты.

Автор, відповідальний за листування: name.lyubka@gmail.com

Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) в умовах сьогодення вважається однією із провідних проблем сучасної гастроентерології. Це зумовлено важкістю як діагностичного, так і лікувального процесів, що в кінцевому результаті змінює якість життя пацієнтів та є причиною тимчасової або ж навіть повної втрати працездатності [1]. На жаль, досить рідко, зміни функціонування однієї системи є ізольованими, найчастіше, все ж таки, у клінічній практиці доводиться зустрічати поєднані патології. Так, нашу увагу привернуло поєднання ХП та гіпертонічної хвороби (ГХ). Щодо ГХ, то визнано, що саме ця патологія є однією із найпоширеніших серцево-судинних захворювань та є фактором ризику смертності у осіб працездатного віку [2]. Ендотеліальна дисфункція, яка лежить в основі ГХ, впливає і на роботу ПЗ, змінюючи васкуляризацію і цим сприяючи персистенції патологічних змін на рівні тканини ПЗ.

Оскільки підшлункова залоза (ПЗ) є органом змішаної секреції і її робота впливає на гомеостаз всього організму, то будь-які зміни її функцій в кінцевому результаті ведуть до дисбалансу на рівні всіх органів та систем. Для того, щоб визначити функціональну спроможність ПЗ, потрібно оцінити її екзо- та ендокринну функції. Є низка діагностичних методів, які дозволяють нам це зробити. Але на цьому етапі дослідження проаналізуємо найдоступніші та найчастіше вживані методи дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ. Їх можна розділити на дві групи: інвазивні (прямі) та неінвазивні (непрямі) [3]. Зважаючи на складність та можливість потенційних ускладнень при здійсненні інвазивних методів діагностики, найчастіше використовують непрямі методи дослідження. Серед них хочемо виділити дослідження еластази у калі (ФЕ-1), дихальні тести та вимірювання концентрацій панкреатичних ферментів у крові та сечі.

За останні роки досить широкого поширення набуває визначення ФЕ-1. На сучасному етапі розвитку науки саме цей метод прийнято вважати “золотим стандартом”. Це зумовлено тим, що ФЕ-1 після синтезу ПЗ транспортується по кишківнику у незміненому стані, не метаболізуючись та не змінюючись під впливом рН-середовища чи температури [4], що дозволяє чітко ідентифікувати рівень екзокринної

функції ПЗ. Також значною перевагою цього методу дослідження є те, що для його проведення не потрібно відмінити засоби замісної терапії [5].

Ще одними методами, які є високоспецифічними у діагностиці ЗНПЗ, є дихальні тести, а саме ^{13}C -тригліцеридний та ^{13}C -амілазний [6]. Проте вартість останніх методів є досить високою та проведення їх вимагає необхідного обладнання. Тому на теренах нашої держави на даному етапі ці методи ще не набули значного поширення.

Досить частими загальнодоступними тестами при загостренні ХП або атаках гострого панкреатиту є вимірювання концентрації ферментів у біологічних рідинах (крові та сечі). Відомо, що чутливість і специфічність методів, які дозволяють визначити рівні амілази, ліпази та трипсину у крові та сечі не є високоспецифічними та чутливими. Незначну чутливість тестів з вимірювання рівнів амілази у крові та сечі можна пояснити нетривалою гіпрамілаземією та гіперамілазурією при загостренні ХП. Хоча, все ж таки доведено, що визначення концентрації амілази у сечі є більш виправданим у зв'язку з тим, що гіперамілазурія є тривалішою у порівнянні з гіпрамілаземією [7]. Але потрібно пам'ятати, що дослідження цих ферментів у крові та сечі може нам вказувати на наявність аутолітичного процесу у тканині ПЗ з “відхиленням ферментів у кров”, тобто бути прямою ознакою загострення ХП або атаки гострого панкреатиту, а не бути основним показником ЗНПЗ [8].

Важливо пам'ятати, що і нормальні показники рівнів ферментів не є підставою для нівелювання діагнозу ХП. Особливо це стосується важких форм ХП, при яких спостерігається виражена ферментативна недостатність [9].

Мета дослідження: проаналізувати зовнішньосекреторну функцію ПЗ у пацієнтів на ХП у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети нами було проведено комплексне обстеження 102 хворих на ХП у поєднанні з ГХ II стадії, які сформували основну групу, та 23 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Усі пацієнти знаходилися на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні Хустської районної лікарні протягом 2017-2018 років. Віковий розподіл сформованих груп був наступним: у

основній групі середній вік становив 51 ± 10 років, контрольної – 45 ± 4 роки. Щодо гендерного розподілу, то у обох групах переважали особи жіночої статі (56 % та 67 % відповідно у I та II групах). Тривалість ХП становила 7 ± 3 роки, а ГХ – 5 ± 2 роки.

Діагноз ХП встановлювали згідно з вимогами наказу МОЗ України № 638 від 10.09.2014 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит”. Верифікація діагнозу ГХ базувалася на вимогах клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) і Європейського товариства кардіологів (ESC) (2013 р.) та наказу МОЗ України № 384 від 24 травня 2012 року “Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги Артеріальна гіпертензія”.

Оцінюючи екзокринну функцію ПЗ, нами було здійснено вимірювання еластази-1 у калі, діастази в сечі та для виявлення феномену “відхилення ферментів у кров” – ліпази, амілази у крові. Для цього були використані наступні методи: концентрацію амілази у крові та сечі визначали за допомогою методу Караваєва, рівень ліпази у крові – ферментативно-колориметричним методом (тест-система ви-

робника «Roshe Diagnostics» (Швейцарія); вміст еластази-1 у калі – імуоферментним аналізом ELISA (Pancreatic Elastase 1 Stool Test) із діагностичним тестовим набором (виробник – ScheBo Biotech AG, Німеччина).

Аналіз і статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп’ютері, використовуючи стандартні пакети програм Microsoft Excel та Statistica for Windows версії 10.0. Результати представлені як $M \pm m$, де M – це середня арифметична величина, а m – стандартна похибка. Статистичну значимість (p) середніх значень досліджуваних вибірок із нормальним розподілом оцінювали, застосовуючи критерій Стюдента, а за відсутності ознак нормального розподілу – критерій Уїлкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження та обговорення результатів

Після проведених суб’єктивного та об’єктивного методів обстеження, результатом яких було попереднє встановлення діагнозів ХП та ГХ II стадій, було призначено ряд лабораторних обстежень, серед яких і визначення рівнів амілази, ліпази у крові, діастази в сечі та еластази-1 у калі. Отримані результати наведені у табл. 1.

Таблиця 1 – Активність панкреатичних ферментів у крові, сечі та калі

Показник	Основна група (n = 102)	Контрольна група (n = 23)	Рівень статистичної значимості відмінності між групами (p)
Амілаза крові (14-32, г/л)	$26,38 \pm 2,92$	$24,57 \pm 2,15$	0,01
Діастаза сечі (20,0-160,0 г/год* л)	$133,95 \pm 31,53$	$84,38 \pm 17,21$	< 0,01
Ліпаза крові (13,0-60,0 Од/л)	$53,94 \pm 37,99$	$36,81 \pm 15,92$	0,04
Фекальна еластаза (> 200 мкг/г калу)	$157,82 \pm 17,28$	$203,47 \pm 13,64$	< 0,01

Отримані нами дані вказують на те, що ферментативна функція у пацієнтів із коморбідною патологією є зміненою. Спробуємо проаналізувати зафіксовані відхилення.

Єдиним показником, який виходив за межі референтних величин був рівень ФЕ-1. Оскільки наявність цього ензиму не визначається у жодному іншому органі чи тканині і його рівень та структура не змінюється після секреції ПЗ та при пасажі по шлунково-кишковому тра-

кті, отриману концентрацію у калі можна розцінювати, як специфічний індикатор екзокринної функції залози змішаної секреції. У основній групі середні величини ФЕ-1 становили $157,82 \pm 17,28$ мкг/г, у осіб контрольної групи – $203,47 \pm 13,64$ мкг/г, $p < 0,01$. Останні дані засвідчують, що у обстеженого контингенту пацієнтів встановлено зовнішньосекреторну недостатність на межі помірного та легкого ступеню важкості. ЗНПЗ на цьому рівні, на

нашу думку, зумовлена розвитком фібротичних змін у паренхімі ПЗ та залежна від тривалості ХП у пацієнтів досліджуваної вибірки (7 ± 3 роки).

При оцінці концентрацій діастази у сечі та амілази у крові гіперамілазурію та гіперамілаземію у обстежених пацієнтів не було діагностовано. На відміну від ФЕ-1, рівень α -амілази у біологічних рідинах не можемо розцінювати як панкреатоспецифічний маркер хвороби, оскільки високу активність даного ензиму ідентифіковано при ряді патологічних зрушень у інших органах і тканинах. За літературними даними у галузі панкреатології встановлено, що у крові лише близько 40 % активності досліджуваного нами ензиму припадає на панкреатичну фракцію, а у сечі – близько 65 %.

Якщо детальніше характеризувати, то рівень діастази у сечі пацієнтів основної групи становив $133,95 \pm 31,53$ г/год*л проти $84,38 \pm 17,21$ г/год*л у практично здорових осіб ($p < 0,01$). Цей показник у хворих на ХП у поєднанні з ГХ II стадії не перевищував референтні величини. Рівень амілази у крові теж не виходив за межі нормативних показників ($26,38 \pm 2,92$ г/л), хоча й статистично значимо відрізнявся від показників групи контролю ($24,57 \pm 2,15$ г/л, $p = 0,01$). Відсутність вираженої гіперамілаземії та гіперамілазурії можемо пояснити двома твердженнями. Перше із них: це є прямою ознакою початково низької активності α -амілази, що знову ж таки безпосередньо пов'язано із наявністю фіброзно-склеротичних процесів у тканині ПЗ. Друге – лабораторна діагностика здійснювалася не у першу–третю добу від початку загострення захворювання і появи ознак загострення хвороби, а у пізніші терміни, що супроводжувалося нормалізацією концентрації α -амілази у крові та сечі.

Розглянемо варіантність панкреатичної ліпази для оцінки діагностичної можливості функціонального стану залози при ХП. Розглядаючи отримані нами результати, теж простежуються певні паралелі із попередньо досліджуваними панкреатичними ензимами (у пацієнтів основної групи – $53,94 \pm 37,99$ Од/л, у практично здорових осіб – $36,81 \pm 15,92$ Од/л, $p = 0,04$). Не зважаючи на те, що фактичної гіперліпаземії не виявлено, спостерігається достовірна відмінність із рівнем ліпази у крові практично здорових осіб. Досліджено, що рівень панкреатичної ліпази не може слугувати панкреатоспецифічним тестом патології та його

активність коливається у досить широкому діапазоні, що теж утруднює інтерпретацію результатів. Значна частина науковців медичної спільноти взагалі не вбачають доцільним проводити визначення активності ліпази у крові. Так, Н. Б. Губергріц (2013 р.) вважає, що технічні зусилля у вимірюванні концентрації ліпази у крові не є виправданими, оскільки даний показник не є високоспецифічним при ХП (зростає і при цирозі печінки, і при травмі живота, перфорації, завороті кишківника, при використанні опіатів, гепарину) і досить інертним при запаленні паренхіми ПЗ [8].

Зважаючи на різнонаправлені думки та погляди у діагностиці зовнішньосекреторної функції ПЗ, у кожному випадку загострення ХП необхідним є використання максимально специфічних методів оцінки функціональної спроможності ПЗ. Зважаючи на високу вартість високочутливих методів, на нашу думку, важливим є визначення кореляційних зв'язків між активністю досліджуваних нами ензимів, щоб у міру можливості могли спрогнозувати зміну екзокринної функції ПЗ по активності у крові та сечі загальнодоступних панкреатичних ферментів.

У нашому дослідженні встановлено статистично значимий прямий сильний кореляційний зв'язок між ліпаземією та амілаземією ($r = 0,54$, $p < 0,01$) у обстеженого контингенту пацієнтів (рис.1).

Крім вищенаведеного кореляційного зв'язку між рівнем амілази та ліпази у крові, нами виявлено позитивний сильний зв'язок між діастазурією та ліпаземією ($r = 0,62$, $p < 0,01$ (рис. 2) діастазурією та амілаземією ($r = 0,67$, $p < 0,01$ (рис. 3) та слабкий зворотній зв'язок між концентрацією діастази у сечі та еластазою-1 у калі ($r = -0,20$, $p = 0,05$ (рис. 4).

Отже, результати нашого дослідження вказують на те, що екзокринна функція ПЗ в умовах загострення ХП у поєднанні з ГХ є однозначно зниженою. Зважаючи на отримані кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних ферментів, можемо стверджувати, що зміну зовнішньосекреторної діяльності у пацієнтів із хронічним ураженням ПЗ, не можна діагностувати по рівню амілаземії чи ліпаземії, як часто робиться у загальноклінічній практиці, адже між цими ензимами та високочутливим індикатором екзокринної функції ПЗ – еластазою-1 у калі не встановлено статистично значимих кореляційних зв'язків. Але такий пока-

зник, як рівень діастази сечі у нашому дослідженні заслужив особливої уваги, адже встановлено достовірний негативний зв'язок із специфічним маркером ЗНПЗ – ФЕ-1. Тому у разі відсутності можливості здійснити аналіз функціональної спроможності ПЗ високочутливими тестами, вважаємо можливим спира-

тися на зміну концентрації діастази у сечі за умови нормального функціонування нирок. Ще одним фактом, який свідчить на користь останнього твердження, є те що більша частина (65 %) амілази у сечі є панкреатоспецифічною та тривалість нормалізації гіперамілаземії сягає до 6-7 днів.

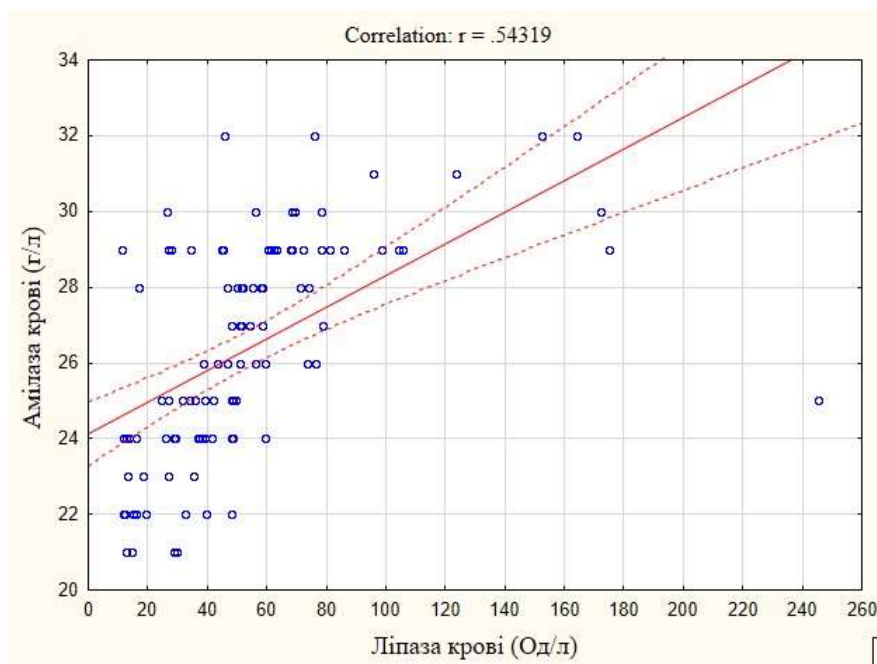


Рисунок 1 – Зв'язок між рівнем ліпази та амілази крові

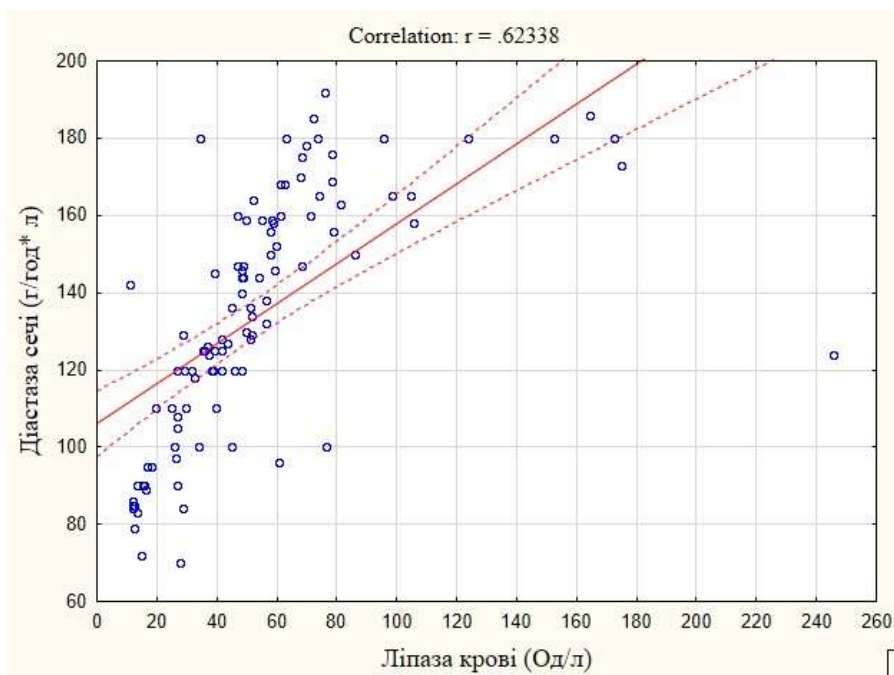


Рисунок 2 – Зв'язок між рівнем діастази у сечі та ліпази у крові

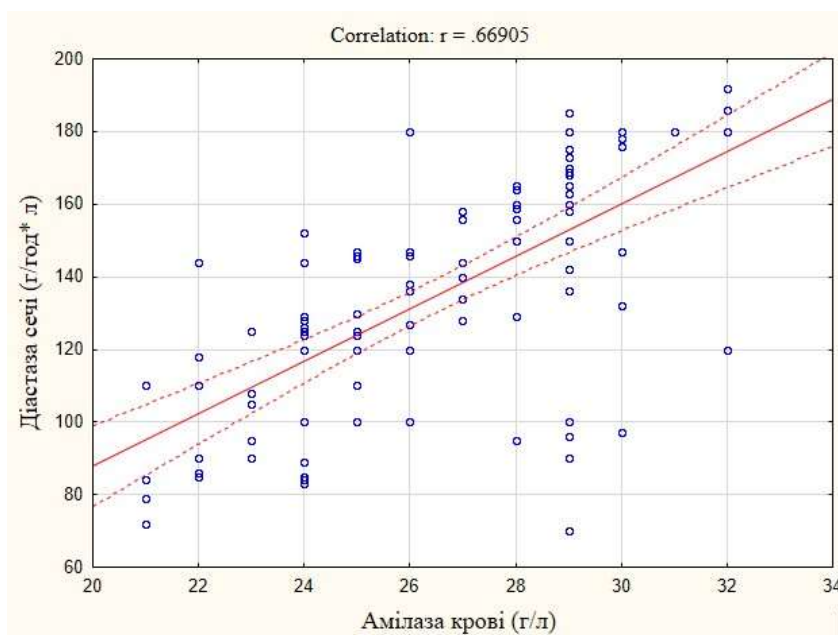


Рисунок 3 – Зв'язок між рівнем діастази у сечі та амілази у крові

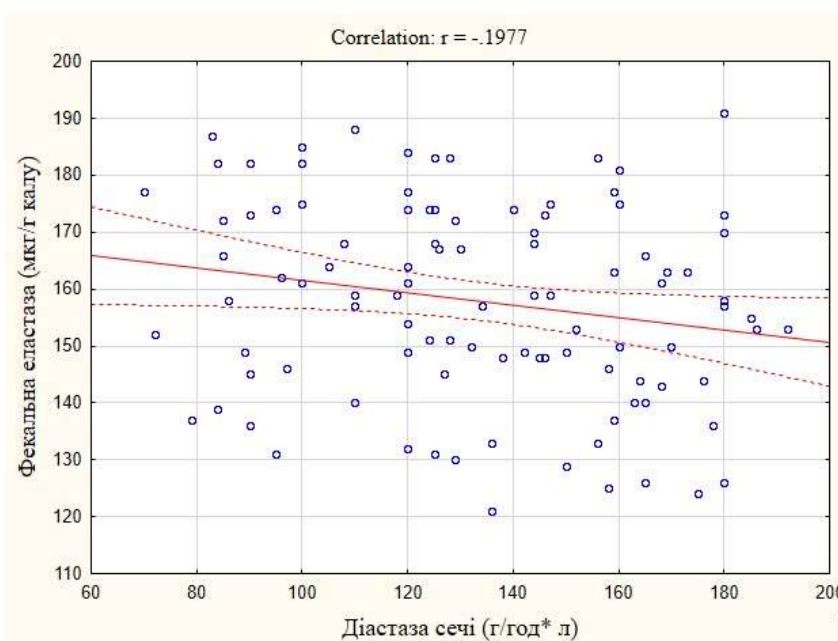


Рисунок 4 – Зв'язок між рівнем діастази у сечі та еластази-1 у калі

На початку нашого дослідження нас цікавило також виявлення відмінностей при оцінці екзокринної функції у пацієнтів з ізольованим ХП та ХП у поєднанні з ГХ. Для цього, окрім хворих основної групи, нами було обстежено 37 пацієнтів із ХП без ГХ. Сформована вибірка була зіставлена по гендерному та віковому складу із основною групою. ЗНПЗ у обстежених з ізольованим ХП теж була на межі помірного та легкого ступеню (ФЕ-1: $154,73 \pm 19,61$ мкг/г калу). Не дивлячись на наші споді-

вання, статистично значимих відмінностей не було виявлено по жодному з досліджуваних нами показників між пацієнтами основної групи та групою хворих на ізольований ХП. Можливо, це пов'язано із тим, що тривалість як ХП, так і ГХ у сформованій вибірці була незначною (ХП – 7 ± 3 роки, а ГХ – 5 ± 2 роки) і наявна ендотеліальна дисфункція, зумовлена ГХ, не сприяла вираженому ушкоджуючому впливу на функціонуючі параметри ПЗ. Тому вважаємо доцільним у подальшому дослідженні ви-

значити та порівняти основні показники діяльності ПЗ у пацієнтів із ізольованим ХП та хворих на ХП у поєднанні з ГХ проспективно у динаміці, з більш тривалим анамнезом обох

Висновки

1. У пацієнтів на ХП у поєднанні з ГХ виявлено зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ на межі помірного та легкого ступеню відповідно до рівня ФЕ-1.
2. Вираженої зміни активності ліпази, α-амілази у крові та діастази у сечі не було встановлено.

захворювань та ЗНПЗ на рівні помірного-важкого ступеню, з метою ідентифікації чинників та взаємовпливів асоційованої патології.

3. Визначено кореляційні зв'язки між рівнями панкреатичних ферментів у крові, сечі та калі, що допомагає у комплексній оцінці екзокринної функції ПЗ. Відповідно до отриманих даних, встановлено, що в умовах загострення ХП при матеріально-технічних труднощах у виконанні специфічної діагностики ЗНПЗ, найінформативнішим індикатором є діастаза сечі.

References (список літератури)

1. Pelypenko LB, Yeroshenko HA. Suchasni pohliady na etiopatohenez zapalnykh zakhvoriuvan pidshlunkovoi zalozy [Modern views on the etiopathogenesis of inflammatory diseases of the pancreas]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2014;3(45):169–175.
2. Baiduzha OM. Pruzhnoelastychni vlastyvoli arterialnykh sudyn ta endotelialna dysfunksiia u khvorykh na hipertonicnu khvorobu II stadii [Elastic properties of arterial vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension II stage]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*. 2014; 4:473–481.
3. Tkach SM, Shvets OV. Sovremennye podkhody k optymizatsyy dyagnostyky y lecheniya ekzokrynnoi pankreatycheskoi nedostatochnosti [Modern approaches to optimizing the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency]. *Hastroenterolohiya*. 2014;1:49–54.
4. Nandhakumar N, Green MR. Interpretations: How to use faecal elastase testing. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed*. 2010; 95:119–123.
5. Wiwanitkit B. Faecal elastase-1 (EL-1) in pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2011;87(3):273.
6. Kadiyala V, Suleiman S, Conwell D. Pancreatic exocrine insufficiency. *Gastroenterol&Endoscopy News*. 2012;June:1–11.
7. Skvortsov VV, Tumarenko AV, Khalylova UA. Obostrenye pankreatyta: dyagnostyka y lechenye [Exacerbation of pancreatitis: diagnosis and treatment]. *Medytsynskiy alfavyt*. 2017;1(9):50–56.
8. Huberhryts NB. Vozmozhnosti laboratornoj dyagnostyky zabolevanyj podzheludochnoj zhelezy [Possibilities of laboratory diagnosis of diseases of the pancreas]. *Eksperymentalnaya klinycheskaya gastroenterologya*. 2013;7:93–101.
9. Nahornaja NV, Lymarenko MP. Vneshnesekretornaya funktsiya podzheludochnoj zhelezy y metody ejo otsenky [Excretory function of the pancreas and methods for its assessment]. *Zdorov'e rebjonka*. 2012;8(43):118–122.

(received 19.12.2018, published online 29.03.2019)

(одержано 19.12.2018, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

O. V. Petyunina,
M. P. Kopytsya,
L. L. Pietienova,

GI “L. T. Malaya Therapy National
Institute NAMSU”, 2A Liubovi
Maloy av., 61039, Kharkiv,
Ukraine

**T786C POLYMORPHISM IN THE ENDOTHELIAL
NO-SYNTHASE GENE, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR-A IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH
ST-SEGMENT ELEVATION**

Purpose. To investigate associations of polymorphism T786C in the eNOS gene with clinical and anamnestic data in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the level of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), clinical course and prognosis of disease.

Material and methods. 177 patients with STEMI (139 (78.5%) were male and 38 (21.5%) were female with the average age of (61.73±9.44) years) admitted to intensive care unit of GI “L. T. Malaya Therapy National Institute of AMS of Ukraine” between January 2016 and July 2018 were investigated. Polymerase chain reaction was used to determine allele polymorphism T786C of eNOS gene. Serum level of VEGF by enzyme-linked immunosorbent assay (IBL INTERNATIONAL GMBH, Germany) was determined. After a 6-month observation period combined endpoints (afterinfarction angina, chronic heart failure, cardiovascular death) were assessed.

Results. STEMI originated 2.58 times more often in the carriers of 786CC-genotype of eNOS gene in presence of diabetes mellitus type 2 (95% OR (1.10–5.88)), 2.28 times more often in smokers (95% OR (1.03–4.88)), 2.28 times more often – under 55 years (95% OR (1.03–4.88)), 3.03 times more often – in patients with unstable angina before event. Polymorphism 786CC in the eNOS gene was an independent predictor of unfavorable course of postinfarction period (afterinfarction angina, chronic heart failure, cardiovascular death) during 6-month observation period ($P = 0.0029$). VEGF-A level increased in the carriers of 786TT-genotype of eNOS gene polymorphism with STEMI, and low level was observed in patients with minor 786CC-genotype. These data testifies to possible genetic determinant between VEGF-A level and eNOS gene polymorphism.

Conclusion. Observed findings may show new approach to stratification of patients for unfavorable duration of postinfarction period.

Keywords: STEMI, polymorphism T786C in the endothelial NO-synthase gene, VEGF-A.

Corresponding author: o_petyunina@ukr.net

Резюме

**О. В. Петюніна,
М. П. Копиця,
Л. Л. Петєньова,**

*ДУ «Національний інститут
терапії імені Л. Т. Малої НАМН
України», пр. Любої Малої, 2А,
м. Харків, 61039*

ПОЛІМОРФІЗМ Т786С ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ НО-СИНТАЗИ, ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ-А ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

З метою вивчення асоціацій поліморфізму Т786С гена eNOS з клініко-анамнестичними показниками хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), рівнем васкулоендо-теліального фактору росту-А (ВЕФР-А), особливостями клінічного перебігу захворювання та його прогнозом, обстежили 177 пацієнтів з STEMI, 139 (78,5 %) – чоловіки та 38 (21,5 %) – жінки, у середньому віці $(61,73 \pm 9,44)$ років. Виявили, що STEMI у пацієнтів-носіїв поліморфізму 786СС гена eNOS частіше розвивається при наявності ЦД 2 типу в 2,58 разів (95 % ДІ (1,10–5,88)), в 2,28 раз – у курців (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 2,28 разів – у віці до 55 років (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 3,03 рази – при наявності нестабільної стенокардії. Поліморфізм 786СС гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу післяінфарктного періоду (виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж III функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті) протягом 6 місяців спостереження ($P = 0,0029$). Збільшення рівня ВЕФР-А у хворих на STEMI – носіїв 786ТТ-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS та зниження показника цитокіну у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипа свідчить про можливу генетичну детермінованість зв'язку ВЕФР-А та eNOS.

Ключові слова: STEMI, поліморфізм Т786С гена ендотеліальної NO-синтази, ВЕФР-А.

Резюме

**О. В. Петюнина,
Н. П. Копица,
Л. Л. Петенева,**

*ГУ "Национальный институт
терапии им. Л. Т. Малой НАМН
Украины", г. Харьков, пр. Любо-
ви Малой, 2А, г. Харьков, Украи-
на*

ПОЛИМОРФИЗМ Т786С ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НО-СИНТАЗЫ, ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА-А ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST

С целью изучения ассоциаций полиморфизма Т786С гена eNOS с клинико-анамнестическими показателями больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI), уровнем васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А), особенностями клинического течения заболевания и его прогнозом обследовали 177 пациентов с STEMI, 139 (78,5 %) – мужчины и 38 (21,5 %) – женщины, в среднем возрасте $(61,73 \pm 9,44)$ лет. Виявили, что STEMI у пациентов-носителей полиморфизма 786СС гена eNOS развивается чаще в 2,58 раз при наличии сахарного диабета 2 типа (СД2) (95 % ДИ (1,10–5,88)), в 2,28 раз – у курильщиков (95 % ДИ (1,03–4,88)), в 2,28 раз – в возрасте до 55 лет (95 % ДИ (1,03–4,88)), в 3,03 раза – при наличии нестабильной стенокардии. Полиморфизм 786СС гена eNOS был независимым предиктором неблагоприятного течения постинфарктного периода (возникновение хронической сердечной недостаточности не менее чем III функционального класса, постинфарктной стенокардии, сердечно-сосудистой смерти) в течение 6 месяцев наблюдения ($P = 0,0029$). Увеличение уровня ВЭФР-А у больных STEMI-носителей 786ТТ-генотипа полиморфизма

T786C гена eNOS и снижение показателя цитокина у носителей минорного CC-генотипа свидетельствует о возможной генетической детерминированности связи ВЭФР-А и eNOS.

Ключевые слова: STEMI, полиморфизм T786C гена эндотелиальной NO-синтазы, ВЭФР-А.

Автор, відповідальний за листування: o_petyunina@ukr.net

Вступ

Доведено, що дефіцит молекули оксиду азоту (NO) має важливе значення в патофізіології артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, стабільних форм ІХС, гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності, цукрового діабету, реалізації факторів серцево-судинного ризику. Поряд з ефектом вазодилатації та впливом на тонус судин, артеріальний тиск, периферичний опір, NO притаманні міцні протизапальні та антитромбогенні властивості, гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів та лейкоцитів до ендотелію, пригнічення апоптозу, обмеження міграції та проліферації гладеньких м'язів судин, уповільнення розвитку атеросклерозу в результаті пригнічення окислення ліпопротеїдів низької щільності, антиоксидантні властивості, вплив на скоротливу функцію кардіоміоцитів [1, 2]. NO синтезується в судинному ендотелії внаслідок перетворення L-аргініну в 1 молекулу L-цитруліна та 1 радикал NO за допомогою каталітичної реакції трьох форм фермента NO-синтази – нейрональної (nNOS, NOS1), індукцйбельної або макрофагальної (iNOS, NOS2), ендотеліальної (eNOS, NOS3). eNOS експресується в клітинах ендотелію, ендокарду, міокарду, фермент є конститутивним, він утворює NO в фізіологічних умовах. Активація eNOS здійснюється комплексом «кальмодулін-кальцій» та залежить від напруження здвигу, змін концентрації кисню, нейрогормонів, васкулоендотеліального фактору росту та інших чинників. Зміна активності фермента та його кількості також залежить від молекулярно-генетичних особливостей експресії гена eNOS [3, 4].

Ген, що кодує eNOS, розташований на довгому плечі 7 хромосоми (7q 35-36), складається з 26 екзонів та 25 інтронів, промотор гена містить кілька доменів та може регулюватися факторами транскрипції [3]. Найбільше клінічне значення набувають поліморфізми T786C (rs2070744) промотора гена eNOS, 4a/в 4-го інтрона та G894N (rs1799983, амінокислотна заміна Glu198Asn) 7 екзону. Промоторний регіон

гена eNOS має ряд поліморфних варіантів, серед яких найбільше функціональне значення має T786C [5]. Заміна Тіміна (Т) на Цитозин (С) в положенні 786 промотора призводить до зниження транскрипційної активності eNOS – Nakayama M., et al., 1999, in vitro, продемонстрував, що T786C поліморфізм знижує активність промотора на 50 %, в результаті у носіїв С-алелю механізм L-аргінін/NO повноцінно не функціонує, відповідно, концентрація NO знижується та виникає дисфункція ендотелію [6, 7]. Достовірну асоціацію поліморфізму T786C гена eNOS з ризиком розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), гострого інфаркту міокарда (ГІМ) знайдено в ряді досліджень [6–20], разом з цим є результати, які не підтвердили такого зв'язку [21–23]

Васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) є одним з чинників, що впливають на утворення eNOS. З 7 представників сімейства ВЕФР в кардіологічних дослідженнях найбільш розповсюджено визначення ВЕФР-А, який продукується в ендотеліальних клітинах, гладеньких м'язах судин, серцевих фіброblastах, макрофагах, лімфоцитах, моноцитах, тромбоцитах. ВЕФР-А є промотором утворення колатералей в ішемізованому міокарді, здійснює позитивний вплив на реваскуляризацію міокарду шляхом цілого ряду механізмів, серед яких важливе значення має активація NO-синтази, підвищення вмісту NO та вазодилатація [24–26]. ВЕФР-А стимулює підвищення вмісту протеїну mPHE eNOS внаслідок підвищеної внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, які активують eNOS та Akt/PKB серін-треонінкіназу [25, 27–29]. В більшості клінічних досліджень визначено підвищення рівня ВЕФР-А при ГІМ в порівнянні зі здоровими та хворими на стабільну та нестабільну стенокардію [30–32]. Представляє інтерес визначення рівня ВЕФР-А при ГІМ залежно від поліморфізму T786C гена eNOS.

Мета: вивчити асоціації поліморфізму T786C гена eNOS з клініко-анамнестичними показниками хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), рівнем

ВЕФР-А, особливостями клінічного перебігу захворювання та його прогнозом.

Матеріал і методи. До дослідження був залучений 177 пацієнт з STEMI, 139 (78,5 %) – чоловіки та 38 (21,5 %) – жінки, у середньому віці (61,73±9,44) років. Діагноз STEMI встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017р.) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. Дослідження проводили згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (Протокол №8, 29.08.2016). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Розподіл тактики реваскуляризації: 110 (62,1 %) пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з використанням bare-metal coronary stent, 32 (18,1 %) – первинний тромболізис з наступною ЧКВ протягом 24 годин, 10 (5,6 %) – лише тромболізис, АКШ - 2 (1,1 %); 22 (12,4 %) пацієнтів відмовились від втручання за особистими причинами. Ад'ювантна терапія проводилась згідно діючих рекомендацій.

Гіперхолестеринемію (ГХЕ) встановлювали в разі рівня загального холестерину (ЗХС) > 5,2 ммоль/л, та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) > 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) > 1,7 ммоль/л згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016). Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив > 140 мм рт.ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – > 90 мм рт.ст. згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018). Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2Т) діагностували згідно до нових стандартів (2017).

Дослідження алельного поліморфізму T786C гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату та real-time. Використовували набори реактивів Синтол, (Російська Федерація), NP-554-100 (rs2070744). Рівень Тропоніну I визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу, КФК, КФК-МВ, холестерину та його фракцій – ферментативним методом. Кров для дослідження забирали при надходженні пацієнта. Рівень ВЕФР визначали

імуноферментним методом з використанням набору реактивів IBL INTERNATIONAL GMBH, Германія (діапазон концентрацій стандартів 0,0–1000 пг/мл, контрольні сироватки: Low – 100–200, High – 600–1200 пг/мл). Кров для визначення ВЕФР в сироватці забирали на 7 день ІМзЕСТ. Рівень ВЕФР в основній групі склав 160,33 [83,82 – 299,62] пг/мл., в контрольній – 112,30 [75,45–164,65] пг/мл, що мало достовірні відмінності (P = 0,05). Дослідження проводили у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України».

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву крапку: виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж ІІ функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) кватилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу – у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу (МКІ) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод U – критерій Манна Уїтні та Вальда-Вольфовиця, χ^2 . Асоціації між поліморфізмом eNOS та іншими показниками досліджувались за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Ми використовували юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, які можуть бути предикторами несприятливого перебігу захворювання через 6 місяців спостереження. Ми обчислювали β -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при P < 0,05.

Результати та їх обговорення. Розподіл алелей і генотипів за поліморфізмом маркером T786C гена eNOS у хворих на STEMI показав наступну частоту алелей: Т – 60 % та С – 40 %, генотипів ТТ, ТС та СС – 42 %, 36 % та 22 % (73, 64 та 40 пацієнтів відповідно).

В українській популяції у здорових осіб генотип 786ТТ спостерігався у 48,2 %, 786ТС – у 45,8 %, 786СС – у 6 % випадків [8, 9, 11]. За даними Пархоменко О. М. та співавт., 2013, 2014

розподіл генотипів у хворих на ГКС був наступним: 786ТТ – 42,5 %, 786ТС – 41,2 %, 786СС – 16,3 %, у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST – 7886ТТ – 42,5 %, 786ТС – 44,3 %, 786СС – 13,2 % (2014). Целуйко В. Й. та співавт., 2017, у хворих на ГІМеST встановили, що 22 (34,4 %) пацієнтів були носіями генотипу ТТ, 34 (53,1 %) – генотипу ТС та 8 (12,5 %) – генотипу СС [8, 9, 11, 13]. Таким чином, отримані нами результати співпадають з представленими даними досліджень українських вчених та свідчать про можливе значення генотипу СС для розвитку ГІМеST та протективну роль генотипу ТТ. З урахуванням того, що eNOS є конститутивним ферментом, дослідження у хворих на STEMI асоціацій поліморфізму T786C гена eNOS з факторами ризику, які передували розвитку події, дозволить отримати інформацію про роль такого зв'язку для виникнення ГІМ.

Як видно з таблиці 1, ЦД 2 типу, куріння, виникнення інфаркту міокарда у віці до 55 років, наявність нестабільної стенокардії до STEMI достовірно частіше зустрічались в групі поліморфізму 786СС, ніж 786ТТ гена eNOS ($P = 0,027$; $P = 0,039$; $P = 0,039$; $P = 0,011$ відповідно). За методом відношення шансів виявили, що вірогідність захворіти на STEMI була в 2,58 разів вище у носіїв 786СС поліморфізму, ніж 786ТТ за наявності ЦД 2 типу 95 % ДІ (1,10–5,88), в 2,28 разів вище за наявності куріння в анамнезі 95 % ДІ (1,03–4,88), захворіти на інфаркт міокарда у віці до 55 років – в 2,28 разів частіше 95 % ДІ (1,03–4,88), в 3,03 рази вище – при нестабільній стенокардії до події 95 % ДІ (1,34–6,57).

Роль асоціації ЦД 2 типу та поліморфізму T786C гена eNOS, яка підвищує вірогідність розвитку ГІМ, має наступні пояснення: для ЦД 2 типу характерна дисфункція ендотелію з недостатнім утворенням NO – модератора всіх функцій ендотелію: порушення ендотеліальної вазорелаксації є раннім кроком до розвитку інсулінорезистентності, атеросклерозу та діабету 2 типу. З багатьох активностей NO продемонстровано здібність модулювати периферичний та печінковий метаболізм глюкози та секрецію інсуліну. Недостатня продукція NO при цукровому діабеті призводить до зниження релаксації судин та їх спазму, підвищенню проникності судин для білків, ліпопротеїдів, прискоренню проліферації гладеньком'язових клітин, експре-

сії молекул адгезії, тромбоутворенню [33]. Доведено, що у носіїв СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом визначається зниження рівня стабільних метаболітів нітритів/нітратів, що вказує на дефіцит NO [6, 34–36]. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу Яковлева Л. М., 2013, визначила, що СС-генотип зустрічався достовірно частіше, ніж у пацієнтів на ІХС без діабету ($P < 0,05$) [37]. Целуйко В. Й., та співавт., 2017, у хворих на STEMI знайшли, що ЦД 2 типу частіше спостерігався у носіїв мінорного алелю (генотип ТС + СС), ніж пацієнтів з генотипом ТТ ($P = 0,052$) [13]. Таким чином, наші результати, що свідчать про патологічну роль поєднання ЦД 2 типу та СС-генотипа промотера гена eNOS для розвитку STEMI: цілком логічно вважати, що зниження утворення NO, яке відбувається при ЦД 2 типу та СС-генотипі поліморфізму промотера гена eNOS, надає взаємопотенційний вплив на дисфункцію ендотелію та у кінцевому результаті сприяє розвитку гострих та хронічних форм ІХС.

Куріння і токсичні компоненти цигаркового диму негативно впливають на цикл L-аргінін-eNOS: пригнічує експресію eNOS, зменшує утворення NO, індукує оксидативний стрес, неспецифічне імунзапалення в ендотелії, порушення метаболізму ліпідів. В результаті прогресує атеросклероз, посилюється тромбогенний потенціал, порушується реактивність судин з послабленням ендотелій-залежної вазодилатації, підвищується необхідність міокарда в кисні, знижується коронарний кровотік, розвиваються дистрофічні зміни міокарда. Існують дані про генетичну схильність до спазму коронарних судин у курців. Так, Wang J., et al., 2002, встановив, що асоціація між поліморфізмом eNOS, рівнями протеїну та активністю фермента модулюються курінням – у курців в порівнянні з тими, хто не курить, відбувається зниження рівня протеїну eNOS в обох алелях, при цьому зниження активності eNOS відбувалось тільки в носіїв мінорного алелю [38]. Nakajima M., et al., 2003, показали, що ацетилхолін-індукована вазоконстрикція була найбільш вираженою у курців-носіїв СТ та СС-генотипів у порівнянні з ТТ-генотипом або групою некурящих, тобто поліморфізм T786C та куріння призводило до підвищення ризику коронарного спазму [14].

Таблиця 1 – Клініко-анамнестичні дані пацієнтів з STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	ТТ n = 73	ТС n = 64	СС n = 40	М-U, χ^2 , p	ВШ, 95 % ДІ 786CC-786TT
Вік	59,00±10,10	59,27±9,92	58,53±8,29	p ₁₋₂ = 0,904 p ₁₋₃ = 0,916 p ₂₋₃ = 0,846	
Чоловіки	57 (78,1 %)	50 (78,1 %)	32 (80,0 %)	p ₁₋₂ = 0,995 p ₁₋₃ = 0,998 p ₂₋₃ = 0,985	
Жінки	16 (21,9 %)	14 (21,9 %)	8 (20,0 %)		
АГ	60 (82,2 %)	55 (85,9 %)	31 (77,5 %)	p ₁₋₂ = 0,551 p ₁₋₃ = 0,547 p ₂₋₃ = 0,269	
ЦД 2 типу	15 (20,5 %)	13 (20,3 %)	16 (40,0 %)	p ₁₋₂ = 0,973 p ₁₋₃ = 0,027 p ₂₋₃ = 0,029	2,58 (1,10-5,88)
Куріння	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	24 (60,0 %)	p ₁₋₂ = 0,305 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,251	2,28 (1,03-4,88)
Обтяжена спадковість за ІХС	42 (57,5%)	39 (60,9 %)	26 (65,0 %)	p ₁₋₂ = 0,686 p ₁₋₃ = 0,438 p ₂₋₃ = 0,677	
ГХЕ	45 (61,6 %)	37 (57,8 %)	23 (57,5 %)	p ₁₋₂ = 0,648 p ₁₋₃ = 0,667 p ₂₋₃ = 0,975	
ІМТ>30 кг/м ²	29 (39,7 %)	26 (40,6 %)	14 (35,0 %)	p ₁₋₂ = 0,915 p ₁₋₃ = 0,621 p ₂₋₃ = 0,566	
Стабільна стенокардія до ІМ	27 (37,0 %)	21 (32,8 %)	9 (22,5 %)	p ₁₋₂ = 0,674 p ₁₋₃ = 0,166 p ₂₋₃ = 0,306	
Нестабільна стенокардія до ІМ	21 (28,8 %)	24 (37,5 %)	22 (55,0 %)	p ₁₋₂ = 0,278 p ₁₋₃ = 0,011 p ₂₋₃ = 0,080	3,03 (1,34-6,57)
ІМ в анамнезі	11 (15,1 %)	7 (10,9 %)	13 (32,5 %)	p ₁₋₂ = 0,084 p ₁₋₃ = 0,204 p ₂₋₃ = 0,480	
ІМ до 55 років	29 (39,7 %)	21 (32,8 %)	24 (60,0 %)	p ₁₋₂ = 0,402 p ₁₋₃ = 0,039 p ₂₋₃ = 0,007	2,28 (1,03-4,88)
ВЕФР-А, пг/мл	210,80 [107,22-553,33]	162,26 [102,54-248,44]	154,50 [76,96-194,10]	p ₁₋₂ = 0,158 p ₁₋₃ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,277	

Jo et al., 2006, встановили, що мінорний алель 786C асоціювався з ризиком ІМ, при цьому куріння в комбінації з мінорним алелем збільшувало ризик ІМ та підвищувало ВШ до 2,04 [16]. Можна вважати, що генетично детермінована реакція вазодилаторної функції ендотелію на куріння в поєднанні з токсичною дією

куріння на структуру та функцію ендотелію сприяє збільшенню вірогідності розвитку STEMI у курців-носіїв СС-алелю поліморфізму T786C гена eNOS

Звертає увагу, що у пацієнтів у віці до 55 років ІМ розвивався достовірно частіше у носіїв СС-генотипу гена eNOS у порівнянні з

ТТ-генотипом. Схильність пацієнтів молодого віку з поліморфізмом промотора гена eNOS, що є носіями СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом до розвитку ГКС, ГІМ була визначена в ряді досліджень [11, 14, 20]. Відмінною рисою такої асоціації була відсутність або низька вираженість атеросклеротичного процесу в коронарних артеріях та участь вазоспастичного компонента. Автори вважають, що патогенетичним механізмом розвитку ІМ у молодих носіїв С-алелю та СС-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS є зниження генерації NO та дисфункція ендотелію з неефективністю вазодилатації, гіперкоагуляцією, запаленням, та їх комбінацією. Отримані в даному дослідженні дані про те, що вірогідність прогресування нестабільної стенокардії в STEMI достовірно вище у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипу у порівнянні з ТТ-генотипом, вірогідно, також відображає внесок вазоспастичних реакцій у носіїв С-алелі в преморбідному стані. При порівнянні частоти інших факторів ризику у хворих на STEMI залежно від поліморфізму Т786С промоторного регіону гена eNOS відмін не знайдено.

Як видно з таблиці 2, при аналізі клінічних характеристик перебігу STEMI в гострому періоді, а саме а саме – локалізації ІМ, кількості уражених судин за даними СКГ, ускладнень ІМ залежно від поліморфізму Т786С гена eNOS достовірних відмінностей не виявлено. Можна вважати, що реакція на некроз міокарда сприяє активації iNOS з «лавиноподібним» посиленням вивільнення NO, виникненням його токсичних властивостей [39] та переважанням саме цих патологічних механізмів в розвитку ускладнень ГІМ у порівнянні з роллю eNOS.

Ми провели юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення факторів, що можуть бути предикторами несприятливого перебігу протягом 6 місяців у пацієнтів, що перенесли STEMI (таблиця 3). За 6 місяців спостігались наступні кінцеві крапки: виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж ІІІ функціонального класу – 18 (10,2 %) випадків, післяінфарктної стенокардії – 15 (8,5 %), серцево-судинної смерті – 6 (3,4 %). Аналіз отриманих результатів показав, що поліморфізм Т786С гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу післяінфарктного пе-

ріоду протягом 6 місяців спостереження ($P = 0,0029$).

Рівень ВЕФР-А в загальній групі хворих на STEMI склав 160,33 [83,82–299,62] пг/мл, що достовірно відрізнялось від контролю – 112,30 [75,45–164,65] пг/мл; $P = 0,05$) та свідчить про активацію утворення ВЕФР-А внаслідок гострого ІМ. Рівень ВЕФР-А був достовірно вищим в групі з генотипом 786ТТ, ніж 786СС поліморфізму гена eNOS та склав 210,80 [107,22–553,33] пг/мл проти 154,50 [76,96–194,10] пг/мл відповідно ($P = 0,046$). Підвищена експресія ВЕФР, зокрема в інфарктній та періінфарктній зонах, сприяє вазодилатації шляхом стимуляції продукції NO, поліпшує ендотеліальну регенерацію ушкодженої бляшки, стимулює ангиогенез, стабілізує наново утворені судини та кардіоміоцити шляхом зниження апоптозу, що приводить до поліпшення кровопостачання міокарда та підвищення доставки кисню [40, 41]. Дослідження, що присвячені ролі ВЕФР-А для віддаленого прогнозу після перенесеного ГІМ свідчать, що зниження рівня цитокіну в гострій фазі ІМ, при післяінфарктній ХСН є незалежним прогностичним фактором повторних серцево-судинних подій [42–45].

Згідно отриманих нами раніше даних, зниження рівня ВЕФР-А $\leq 172,4$ пг/мл, який визначали на 7 добу STEMI, дозволяє прогнозувати повторні коронарні події з чутливістю 88,9 % та специфічністю 50,9 % (площа під ROC-кривою 0,697, 95 % довірчий інтервал 0,567–0,807, $P = 0,0515$) [46], а його рівень $\leq 201,86$ пг/мл з чутливістю 57,9 % та специфічністю 85,7 % (площа під ROC-кривою 0,711; 95 % довірчий інтервал 0,513–0,908; $P = 0,036$) має прогностичне значення для розвитку несприятливого ремоделювання лівого шлуночку [47]. Підвищення рівня ВЕФР-А при ІМ та індукована ним активація ангиогенезу є важливим адаптивним процесом у відповідь на ішемію міокарда, що впливає також і на репаративні процеси. Оптимальна динаміка структурно-функціональних показників міокарда у хворих з високим рівнем ВЕФР-А в гостру фазу ІМ та негативні зміни в пацієнтів з початково низькими рівнями ВЕФР-А свідчать про протективне значення цитокіну для процесу прогресування фіброзу міокарда та розвитку серцевої недостатності.

Таблиця 2 – Характеристики пербігу STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	ТТ n = 73	ТС n = 64	СС n = 40	М-У, χ ² , р
Локалізація інфаркту				
Передня	44 (60,3 %)	33 (51,6 %)	20(50,0 %)	p ₁₋₂ = 0,305 p ₁₋₃ = 0,292 p ₂₋₃ = 0,877
Задня	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	20 (50,0 %)	
Кількість уражених судин (за даними СКГ)				
Одна	24 (32,9 %)	18 (33,3 %)	11 (33,3 %)	p ₁₋₂ = 0,916 p ₁₋₃ = 0,871 p ₂₋₃ = 0,945
Дві і більше	45 (61,6 %)	36 (66,6 %)	22 (66,6 %)	p ₁₋₂ = 0,522 p ₁₋₃ = 0,492 p ₂₋₃ = 0,901
Ускладнений ІМ				
Загальна кількість ускладненого ІМ	30 (41,1 %)	22 (34,4 %)	17 (42,5 %)	p ₁₋₂ = 0,419 p ₁₋₃ = 0,885 p ₂₋₃ = 0,405
СН за Killip II-III	16 (21,9 %)	8 (12,5 %)	4 (10,0 %)	p ₁₋₂ = 0,148 p ₁₋₃ = 0,112 p ₂₋₃ = 0,698
Killip IV	5 (6,8 %)	1 (1,6 %)	4 (10 %)	p ₁₋₂ = 0,137 p ₁₋₃ = 0,399 p ₂₋₃ = 0,071
Шлуночкова екстрасистолічна аритмія	9 (12,3 %)	7 (10,9 %)	4 (10,0 %)	p ₁₋₂ = 0,800 p ₁₋₃ = 0,711 p ₂₋₃ = 0,880
ШТ	2 (2,7 %)	0	1 (2,5 %)	p ₁₋₂ = 0,281 p ₁₋₃ = 0,715 p ₂₋₃ = 0,385
ФШ	4 (5,5 %)	0	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,078 p ₁₋₃ = 0,641 p ₂₋₃ = 0,146
Зупинка кровообігу (клін. смерть)	1 (1,4 %)	0	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,533 p ₁₋₃ = 0,285 p ₂₋₃ = 0,146
Ав-блокада 2-3 ступенів	2 (2,7 %)	1 (1,6 %)	2 (5,0 %)	p ₁₋₂ = 0,550 p ₁₋₃ = 0,445 p ₂₋₃ = 0,328
Зворотня стенокардія	1 (1,4 %)	0	0	p ₁₋₂ = 0,282 p ₁₋₃ = 0,415
Рецидив ІМ	3 (4,1 %)	3 (4,7 %)	0	p ₁₋₂ = 0,438 p ₁₋₃ = 0,415 p ₂₋₃ = 0,229
Гостра аневризма серця	9 (12,3 %)	3 (4,7 %)	3 (7,5 %)	p ₁₋₂ = 0,099 p ₁₋₃ = 0,325 p ₂₋₃ = 0,423
Померлі в гострому періоді ІМ	3 (4,1 %)	3 (4,7 %)	0	p ₁₋₂ = 0,595 p ₁₋₃ = 0,265 p ₂₋₃ = 0,229

Примітки: ФШ – фібриляція шлуночків, ШТ – шлуночкова тахікардія

Таблиця 3 – Уніваріативний та мультіваріативний логістичний аналіз впливу факторів ризику STEMI на несприятливий перебіг захворювання

Показники	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 10,97$; P = 0,052)				
АГ	-0,24990	0,7789	0,3121 - 1,9440	0,5923
Паління	-0,25575	0,7743	0,3865 - 1,5514	0,4707
Спадковість за ІХС	0,28258	1,3266	0,6314 - 2,7869	0,4556
Поліморфізм 786CC гена eNOS	0,65276	1,9208	1,2215 - 3,0207	0,0047
ІМ в анамнезі	-0,29343	0,7457	0,2563 - 2,1695	0,5902
Мультіваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 9,259$; P = 0,0023)				
Поліморфізм 786CC гена eNOS	0,66499	1,9445	1,2547 - 3,0135	0,0029

Таким чином, більш високий рівень ВЕФР-А у хворих на STEMI з генотипом 786ТТ, що має протективне значення, у порівнянні з меншими показниками цитокіну у носіїв мінорного генотипу 786СС, який сприяє розвитку коронарної

події, свідчать про ймовірність молекулярно-генетичного зв'язку між рівнем ВЕФР-А та генерацією eNOS, NO при STEMI, однак, цей факт потребує подальшого дослідження.

Висновки

STEMI у пацієнтів-носіїв поліморфізму 786СС гена eNOS в 2,58 разів частіше розвивається за наявності ЦД 2 типу (95 % ДІ (1,10–5,88)), в 2,28 разів – у курців (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 2,28 разів – у віці до 55 років (95 % ДІ (1,03–4,88)), в 3,03 рази – за наявності нестабільної стенокардії, що передуює розвитку події (95 % ДІ (1,34–6,57)).

Поліморфізм 786СС гена eNOS був незалежним предиктором несприятливого перебігу після

ляінфарктного періоду (виникнення хронічної серцевої недостатності не менш ніж III функціонального класу, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті) протягом 6 місяців спостереження (P = 0,0029).

Збільшення рівня ВЕФР-А у хворих на STEMI – носіїв 786ТТ-генотипу поліморфізму Т786С гена eNOS та зниження показника цитокіну у пацієнтів-носіїв мінорного СС-генотипа свідчить про можливу генетичну детермінованість зв'язку ВЕФР-А та eNOS.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальшого дослідження: планується в майбутньому використовувати визна-

чення поліморфізму Т786С гена eNOS для виявлення схильності до розвитку несприятливого перебігу після перенесеного STEMI.

Подяки та джерело фінансування

Ми висловлюємо подяку Ігорю Полівенку за проведене черезшкірне коронарне втручання, Галині Бугрименко – за ретельне проведення статистичної обробки даних.

Роботу проведено в рамках НДР: «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійно-

го пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» № Держ. реєстр 0117U003028.

References (список літератури)

1. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):923–39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2. Epub 2010 Mar 21.
2. Titov VN. Anatomicheskie i funktsionalnye osnovy endotelii-zavisimoy vazodilatsii, oksid azota i endotelin. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2008; 1(69):71-75.

3. Marsden PA, Heng HH, Scherer SW. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268:17478–17488
4. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002–2012.
5. Karantzoulis-Fegaras F, Antoniou H, Lai SL. Characterization of the human endothelial nitric-oxide synthase promoter. *J Biol Chem* 1999;274:3076–3093.
6. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-786C Mutation in the 5' -Flanking Region of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated With Coronary Spasm. *Circulation*. 1999; 99: 2864–2870. PMID: 10359729
7. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, et al. T(-786)→C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 628–634. PMID: 10980213
8. Dosenko VIe, Lutay YaM, Parkhomenko AN Alelnyi polimorfizm endotelialnoi NO-syntazy promotora T (-786)S hena yak faktor ryzyku hostroho koronarnoho syndromu. *Fiziolohiia*. 2005; 51(1):72-76 (in Ukr)
9. Dosenko VIe Rol alelnoho polimorfizmu heniv endotelialnoi NO-syntazy ta proteasomy v patohenezi sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan: molekuliarno-henetychni aspekty: Avtoref.dys. d-ra med.nauk. –K., 2006 (in Ukr).
10. Parhomenko AN, Irkin OI, Lutay YaM i soavt. Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s ostrym infarktom miokarda: svyaz s techeniem zabolevaniya. *Ukr Kardiolog Zhurnal*. 2013; 4 (Dodatok):165-166 (in Russ).
11. Parhomenko AN, Lutay YaM, Irkin OI, Kozhuhov SN, Skarzhevskiy AA Kliniko-prognosticheskoe znachenie polimorfizma gena endotelialnoy NO-sintetazy i u bolnykh s ostrymi koronarnymi sindromami. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014; 3(58):45-54 (in Russ)
12. Tseluiko VI, Yakovleva LM Polimorfizm heniv endotelialnoi NO-syntazy, anhiotenzynperetvorivuchoho fermentu ta retseptora anhiotenzynu II typu 1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z arterialnoiu hipertenziieiu. *Arterialnaia hipertenzia*. 2013. 6(32):28-33 (in Ukr).
13. Tseluiko VI, Yakovleva LM, Matuzok OE Kliniko-anamnestychna kharakterystyka ta pokaznyky vnutrishnosertsevoi hemodynamiky u khvorykh z hostrym infarktom miokarda zalezno vid polimorfizmu T(-786)C hena endotelialnoi NO-syntazy. *Sertse i sudyny*. 2017; 2:46-52.
14. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T, Shimasaki Y, Nakamura S, Ito T, Abe K, et al. Synergistic interaction of T-786→C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm *Pharmacogenetics*. 2003; 13(11):683-8. DOI:10.1097/01.fpc.0000054134.14659.2c
15. Çiftçi C, Melil S, Çebi Y, Ersöz M, Çağatay P et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease *Lipids in Health and Disease* 2008; 7:5 <https://doi.org/10.1186/1476-511X-7-5>
16. Jo I, Moon J, Yoon S, Kim H-T, Kim E, Park H-Y, et al. Interaction between -786TC polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for myocardial infarction in Korean population. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2006; 365: 86–92.
17. Kim IJ, Bae J, Lim SW, Cha DH, Cho HJ, Kim S, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 4a4b, 894G>T) in Korean patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2007; 119: 579–585. doi: 10.1016/j.thromres.2006.06.005 PMID: 16842840
18. Kong XZ, Zhang ZY, Wei L-H, Li R, Yu J The Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T-786C Polymorphism Increases Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis *Med Sci Monit* 2017; 23:759-766. DOI: 10.12659/MSM.899905
19. Xu ZX, Li GQ: Association between endothelial nitric oxide synthase

- gene786T/C polymorphism and myocardial infarction in Xinjiang Uygur and Han population. *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*, 2013; 27: 753–55
20. Zigra AM, Rallidis LS, Anastasiou G, Merkouri E, Gialeraki A. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013; 34(6):431-6. doi: 10.3233/DMA-130987.
21. Arun Kumar AS, Umamaheswaran G, Padmapriya R, Balachandar J, Adithan C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of acute myocardial infarction in a South Indian population. *Mol Biol Rep*. 2013 Feb;40(2):1275-81. doi: 10.1007/s11033-012-2170-2. Epub 2012 Oct 29.
22. Da Costa Escobar Piccoli J, Manfredini V, Hamester FI, Bandinelli JB, Turkienicz IM, Chies JA, Peres A, Bodanese LC, Bogo MR. Interaction between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 894G>T and intron 4 a/b) and cardiovascular risk factors in acute coronary syndromes. *Arch Med Res*. 2012 Apr;43(3):205-11. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.03.011. Epub 2012 Apr 1.
23. Kallel A, Sbaï MH, Sediri Y, Abdessalem S, Mourali MS, Feki M, Mechmeche R, Jemaa R, Kaabachi N. Polymorphisms of the NOS3 gene and risk of myocardial infarction in the Tunisian population. *Cytokine*. 2013 Dec;64(3):646-51. doi: 10.1016/j.cyto.2013.09.005. Epub 2013 Oct 3.
24. Berezin AE Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases. *J Dis Markers*. 2014; 1(3): id1013.
25. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parchomenko AN. Vessel endothelial growth factor in the clinic of internal diseases. Its pathogenetic role. *Ukrainian Cardiologic Journal*. 2011; 4:P.87-95 (in Rus).
26. Hoebe A, Landuyt B, Highley MS et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*. 2004; 56(4): 549-580. Doi:10.1124/pr.56.4.3.
27. Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Kollateralnyiy krovotok v miokarde: rol faktora rosta endoteliya sosudov. *Kardiologiya*. 2012; 11:49-55 (in Russ).
28. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF – as a prognostic factor of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2007; 194(1):182-188. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.025
29. Roslavitseva VV, Salmina AB, Prokopenko SV et al. The role of vascular endothelial growth factor in the regulation of development and functioning of the brain: new target molecules for pharmacotherapy. *Biomedicinskaia chimiia*. 2016; 62(2): 124-133. Doi:10.1809/PBMC20166202124 (in Russ).
30. Devaux Y, Vausort M, Azuaje F et al. Low levels of vascular endothelial growth factor B predict left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2012; 18(4):P.330-337. Doi: 10.1016/j.cardfail.2012.01.010.
31. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(4): 968-973. PMID: 10732896
32. Shimokawahara H, Jougasaki M, Setoguchi M et al. Relations between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2014; 64(5): 360-365. Doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017
33. Pieper GM: Enhanced, unaltered and impaired nitric oxide-mediated endothelium dependent relaxation in experimental diabetes mellitus: importance of disease duration. *Diabetologia*. 1999; 42:204–213
34. Doshi AA, Ziolo MT, Wang H, Burke E, Lesinski A, Binkley P. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium. *J Card Fail*. 2010 Apr;16(4):314-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013. Epub 2010 Feb 7.

35. Gururajan P, Gurumurthy P, Victor D, Srinivasa Nageswara Rao G, Sai Babu R, et al. (2011) Plasma total nitric oxide and endothelial constitutive nitric oxide synthase (ecNOS) gene polymorphism: a study in a South Indian population. *Biochem Genet* 49(1-2): 96–103.
36. Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zandd H, Tavilani H, et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. - 2012. *Pathophysiology* 19(3): 157-162.
37. Yakovleva LM. Polimorfizm heniiv endotelialnoi NO-syntazy, anhiotenzynperetvoriuiuchoho fermentu ta retseptora anhiotenzynu 2 typu 1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z tsukrovym diabetom II typu. *Medychni perspektvy*. 2013; XVIII/4:45-52.
38. Wang J, Dudley D, Wang XL Haplotype-Specific Effects on Endothelial NO Synthase Promoter Efficiency Modifiable by Cigarette Smoking. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 May 1; 22(5): e1–e4. doi: 10.1161/01.ATV.0000016248.51577.1F
39. Zadionchenko VS, Leksina KS, Timofeeva NYu i soavt. Vliyanie inhibitora APF na oksidativniy stress, funktsiyu endoteliya u bolnykh infarktom miokarda. *Kardiologiya*. 2009; 708:32-37. (in Russ)
40. Chintalgattu V, Nair DM, Katwa LC. Cardiac myofibroblasts: a novel source of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors Flt-1 and KDR. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Mar; 35(3):277-86. PubMed PMID: 12676542.
41. Taimeh Z, Loughran J, Birks EJ, Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Sep;10(9):519-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.94. Epub 2013 Jul 16.
42. Han Y, Xu W, Zhang W, Liu N, Ji Y. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Pharmacology*. 2010; 85: 211–216. doi: 10.1159/000275135 PMID: 20215811
43. Matsudaira K, Maeda K, Okumura N, Yoshikawa D, Morita Y, Mitsuhashi H, et al. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month outcome. Results from Nagoya Acute Myocardial Infarction Study. *Circ J*. 2012; 76:1509-16. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1127.
44. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One*. 2011; 6(9):e24266. doi: [10.1371/journal.pone.0024266]
45. Niu J, Han X, Qi H, Yin J, Zhang Z, Zhang Z. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2016;12(1):475-479. DOI: 10.3892/etm.2016.3286
46. Teplyakov AT, Berezikova EN, Shilov SN, Grakova EV, Torim YuYu, Efremova AV i soavt. Patogeneticheskaya i prognosticheskaya znachimost rostoviyh faktorov v razvitii hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Kardiologiya*. 2017; 57(10):20–28. DOI: 10.18087/cardio.2017.10.10039
47. Petyunina OV, Kopytsya MP, Kuznetsov IV, Vyshnevskaya IR Prognostication of clinical outcomes after STEMI: the role of vascular endothelial growth factor *Georgian medical news*: 2018; 6 (279):79-86
48. Petyunina OV, Kopytsya MP Asotsiatsii rivnia vaskuloendotelialnogo faktora rostu A z pokaznykamy hemodynamiky u khvorykh, shcho perenesly infarkt miokarda z elevatsiieiuh segmenta ST. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2018; 5:45-54. Doi: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.5.4553>.

(received 21.12.2018, published online 29.03.2019)

(одержано 21.12.2018, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

N. G. Ryndina,

State Institution "Zaporizhia
Medical Academy of Post-
Graduate Education Ministry of
Health of Ukraine", 20, Vinter
blvd., 69096 Zaporizhzhia, Ukraine

CORRECTION OF DIASTOLIC DYSFUNCTION AND LEFT VENTRICULAR REMODELING PROCESSES IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Rheumatoid arthritis (RA) is recognized as an independent cardiovascular risk factor. The presence of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis is associated with an unfavorable prognosis; the combination of diseases significantly interrelates to the course of each one. An important issue is the selection of complex therapy to correct diastolic dysfunction and left ventricular remodeling processes.

The study involved 60 patients with RA in combination with hypertension, who were divided into two groups: group I and group II of 30 people each. All patients received basic therapy for RA, NSAIDs and GK. The control group III included 30 almost healthy people. Patients of group I additionally received ramipril 10 mg daily and amlodipine 5–10 mg daily.

All patients from group I also received atorvastatin 20 mg daily and metabolic therapy of Mildronate 5 ml 0.5 g/5 ml intravenous drip per 200 ml sodium chloride solution 0.9 % once a day for ten days, followed by a switch to capsules Mildronate 250 mg at a dose of 500 mg per day for 3 months. After repeated examination three months later, the patients of group I showed a decrease in myocardial mass index by 8.86 % ($p < 0.05$), decreased size of the left atrium by 5.52 % ($p < 0.05$), improved diastolic function: 13.33 % of patients showed normalization, and 6.67 % had type II diastolic dysfunction transition to type I ($p < 0.05$). Also in the patients of group I with fluid in the pericardial cavity there was a decrease in the final diastolic size of the circular rim of the fluid by 46.6 % ($p < 0.05$). Patients in group II showed an increase in myocardial mass index by 3.33 %, size of the left atrium by 8.68 % ($p < 0.05$) and the number of patients with diastolic dysfunction increased by 10 % ($p < 0.05$). The size of the circular rim of fluid in the patients of group II with fluid in the pericardial cavity increased by 6.67 % ($p < 0.05$).

It can be concluded that such a scheme is relevant and can be recommended in order to select rational complex therapy in patients with RA in combination with hypertension.

Keywords: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, diastolic dysfunction, left ventricular remodeling, metabolic therapy.

Corresponding author: ryndina30@gmail.com

Резюме

Н. Г. Риндіна,
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», бульвар Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096

КОРЕКЦІЯ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ В ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ревматоїдний артрит (РА) визнаний незалежним фактором кардіоваскулярного ризику. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) асоціюється з несприятливим прогнозом, поєднання захворювань істотно взаємообтяжує перебіг кожного з них. Актуальним питанням залишається підбір комплексної терапії з метою корекції діастолічної дисфункції та процесів ремоделювання ЛШ.

Обстежено 60 хворих на РА в поєднанні з АГ, які були розділені на дві групи I групи та II групи по 30 чоловік. Усі хворі отримували базисну терапію лікування РА, НПЗП та ГК. Контрольна III група практично здорові люди 30 пацієнтів. Пацієнти I групи додатково до базисної терапії отримували гіпотензивну терапію: інгібітор АПФ раміприл 10 мг на добу та блокатор кальцієвих каналів амлодипін 5–10 мг на добу. Разом з цим усі пацієнти I групи приймали аторвастатин 20 мг на добу та метаболічну терапію Мілдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом капсул Мілдронат 250 мг, в дозі 500 мг на добу, протягом 3-х місяців.

При повторному обстеженні, через три місяці, у пацієнтів I групи відмічалось зменшення індексу маси міокарда на 8,86 % ($p < 0,05$), зменшення розміру лівого передсердя на 5,52 % ($p < 0,05$) та покращення діастолічної функції, у 13,33 % пацієнтів відмічалась нормалізація, а у 6,67 % перехід діастолічної дисфункції II типу в I тип ($p < 0,05$). Також у пацієнтів I групи, у яких була виявлена рідина в порожнині перикарда, відмічалось зменшення кінцевої діастолічної товщини циркулярного обідка рідини на 46,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи відмічалось збільшення індекса маси міокарда на 3,33 %, розміру лівого передсердя на 8,68 % ($p < 0,05$) та на 10 % збільшився відсоток пацієнтів з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05$). Товщина циркулярного обідка рідини у пацієнтів II групи, у яких була виявлена рідина в порожнині перикарда, збільшилась на 6,67 % ($p < 0,05$).

Можна зробити висновок, що така схема є актуальною і може бути рекомендована з метою підбору раціональної, комплексної терапії у хворих на РА в поєднанні з АГ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, діастолічна дисфункція, ремоделювання лівого шлуночка, метаболічна терапія.

Резюме

Н. Г. Рындина,
ГУ «ЗМАПО МЗ Украины», бульвар Винтера, 20, г. Запорожье, 69096

КОРРЕКЦИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ревматоидный артрит (РА) признан независимым фактором кардиоваскулярного риска. Наличие артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, сочетание заболеваний существенно взаимоотяго-

щает течение каждого. Актуальным вопросом остается подбор комплексной терапии с целью коррекции диастолической дисфункции и процессов ремоделирования левого желудочка (ЛЖ).

Обследовано 60 больных РА в сочетании с АГ, которые были разделены на две группы I группу и II группу по 30 человек. Все больные получали базисную терапию лечения РА, НПВП и ГК. Контрольная III группа практически здоровые люди 30 пациентов. Пациенты I группы дополнительно к базисной терапии получали гипотензивную терапию: ингибитор АПФ рамиприл 10 мг в сутки и блокатор кальциевых каналов амлодипин в средней дозе 7,5 мг в сутки. Также все пациенты I группы получали аторвастатин 20 мг в сутки и метаболическую терапию Милдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутривенно капельно на 200 мл раствора натрия хлорида 0,9 % один раз в сутки на протяжении десяти дней, с последующим переходом на прием капсул Милдронат 250мг в дозе 500 мг в сутки в течение 3-х месяцев.

При повторном обследовании, через три месяца у пациентов I группы отмечалось уменьшение индекса массы миокарда на 8,86 % ($p < 0,05$), уменьшение размера левого предсердия на 5,52 % ($p < 0,05$) и улучшение диастолической функции, в 13,33 % пациентов отмечалась нормализация, а в 6,67 % переход диастолической дисфункции II типа в I тип ($p < 0,05$). Также у пациентов I группы, у которых была обнаружена жидкость в полости перикарда, отмечалось уменьшение конечного диастолического размера циркулярного ободка жидкости на 46,6 % ($p < 0,05$). У пациентов II группы отмечалось увеличение индекса массы миокарда на 3,33 %, размера левого предсердия на 8,68 % ($p < 0,05$) и на 10 % увеличился процент пациентов с диастолической дисфункцией ($p < 0,05$). Размер циркулярного ободка жидкости у пациентов II группы, у которых была обнаружена жидкость в полости перикарда, увеличился на 6,67 % ($p < 0,05$).

Можно сделать вывод, что такая схема актуальна и может быть рекомендована с целью подбора рациональной, комплексной терапии у больных РА в сочетании с АГ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, ремоделирование левого желудочка, метаболическая терапия.

Автор, відповідальний за листування: ryndina30@gmail.com

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) реєструється у всіх країнах світу, у всіх вікових етнічних і расових групах, вражаючи приблизно 0,5–2 % дорослого населення в найбільш працездатному віці (частіше 35–55 років). Частота розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при ревматоїдному артриті коливається від 18 % до 70,5 % за різними даними [1]. Поширеність збільшується пропорційно тривалості та тяжкості перебігу ревматоїдного артриту (РА). Поєднання захворювань суттєво взаємообтяжують перебіг кож-

ного. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА на 50 % вище, ніж у загальної популяції, а ризик розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) вище в 1,7 разів [2]. Прояви кардіоваскулярної патології при РА мають ряд відмінних рис, що включають високу частоту безбольової ішемії, малосимптомний перебіг, атипичну маніфестацію серцево-судинних подій [8]. Це обумовлено хронічним запальним процесом, підвищенням рівня прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну та постійним прийомом кардіотоксичних препаратів [3, 4]. Діастолічна дисфункція (ДД) є важли-

вим предиктором ХСН, може тривалий час перебігати безсимптомно, тому дуже важливо раннє її виявлення і своєчасна корекція [5; 6; 7].

Мета дослідження: покращити комплексну схему лікування хворих на РА в поєднанні з АГ з акцентом корекції діастолічної дисфункції та процесів ремоделювання ЛШ.

Матеріали та методи дослідження

В групу дослідження включили 60 хворих на РА в поєднанні з АГ, які були розділені на дві групи: першу (І група) та другу (ІІ група) по 30 хворих. Усі хворі отримували базисну терапію лікування РА, НПЗП та ГК. Контрольна третя група (ІІІ група) включала практично здорових пацієнтів 30 чоловік. Усі пацієнти І групи додатково до базисної терапії РА отримували гіпотензивну терапію інгібітор АПФ раміприл в дозі 10 мг на добу та блокатор кальцієвих каналів амлодипін в середній дозі 7,5 мг на добу. Разом з цим усі пацієнти І групи приймали аторвастатин 20 мг на добу та метаболічну терапію: Мілдронат 5 мл 0,5 г/5 мл внутрішньовенно крапельно на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 % один раз на добу протягом десяти днів, з подальшим переходом на прийом капсул Мілдронат 250 мг, в дозі 500 мг на добу, протягом 3-х місяців. Пацієнти ІІ групи отримували тільки базисну терапію лікування РА, НПЗП, ГК. Пацієнти І та ІІ групи були співставимі по віковим показникам, гендерною ознакою, ступеням активності запального процесу, тривалістю захворювання, індексом маси тіла, ступеням АГ та середньою дозою базисної і ГК терапії.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: особи обох статей у віці від 45 до 65 років включно; наявність встановленого діагнозу ГХ ІІ стадії згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013, та Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2012; Наявність встановленого діагнозу РА згідно з критеріями ACR/EULAR 2010 року та згідно з Наказом від 11.04.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної, третинної допомоги та медичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит»; стабільно підібрана базисна терапія РА (незмінна не менш 6 місяців до моменту включення); наявність інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення хворих з дослідження: верифікований діагноз ішемічної хвороби серця; АГ ІІІ стадії; вторинні форми АГ; порушення ритму; клінічні ознаки серцевої недостатності

ІБ–ІІІ ст; цукровий діабет; гіпотиреоз; ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м; ожиріння 3–4 ступенів; онкологічні захворювання; попередня тепрарія мілдронатом, раміприлом та аторвастатином до моменту включення в дослідження; відмова від участі в дослідженні.

Усім хворим було проведено комплексне обстеження при первинному огляді та повторно через три місяці. Проводилось загальне клінічне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ) в динаміці, електрокардіограма (ЕКГ), ехокардіоскопія (ЕКС) за допомогою ультразвукового апарату «ULTIMA PRO-30» м. Харків за стандартним протоколом у М- та В-режимах, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, ліпідограма, С-реактивний протеїн). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного (М) та інтерквартильних інтервалів, якісні показники — у вигляді абсолютних значень і відсотків. Достовірність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію t Спірмена. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження

Пацієнти І групи 30 чоловік: 24 жінки (80 %) та чоловіки 6 (20 %), середній вік $57,4 \pm 4,07$ р., середня активність за шкалою DAS 28 $4,48 \pm 0,37$, середнє ШОЕ $31,7 \pm 4,59$ мм в год. Тривалість хвороби РА в середньому 7 років. Тривалість АГ 11 років. Середня доза метотрексату 12,5 (10; 15) мг на тиждень. Середня добова доза ГК за метілпреднізолоном 6 мг/добу. Пацієнти ІІ групи 30 чоловік: 26 жінки (86,67 %) та чоловіки 4 (13,33 %), середній вік $54,7 \pm 4,19$ р., середня активність за шкалою DAS28 $4,53 \pm 0,36$, середнє ШОЕ $32,23 \pm 5,03$ мм в год. Тривалість хвороби РА в середньому 7,5 років. Тривалість АГ 9 років. Середня доза метотрексату 11,5 (10; 15) мг на тиждень. Середня добова доза ГК за метілпреднізолоном 5,5 мг/добу.

При первинному обстеженні за даними ЕКГ та ЕКС гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) виявлена у 29 пацієнтів І групи та у 28 пацієнтів ІІ групи. Ексцентрична гіпертрофія у 3 пацієнтів І групи (10 %) та у 3 пацієнтів ІІ групи (10 %). Концентрична гіпертрофія у 22 пацієнтів І групи (73,33 %) та 22 пацієнтів ІІ групи (73,33 %). Концентричне ремоделювання у 4 (13,33 %) пацієнтів І групи та 3 пацієнтів ІІ групи (10 %).

Нормальна структура міокарду у 1 пацієнта I групи (3,33 %) та 2 пацієнтів II групи (6,67 %).

На фоні проведеного лікування, при повторному обстеженні через 3 місяці, у пацієнтів I групи за даними ЕКС відзначалась позитивна динаміка: товщина міжшлуночкової перетинки (МШП) зменшилась на 8,3 % у 7 пацієнтів, а товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ)

зменшилась на 9,5 % у 6 пацієнтів ($p < 0,05$), індекс маси міокарда зменшився на 8,86 % ($p < 0,05$), розмір лівого передсердя зменшився на 5,52 % ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи відзначалась негативна динаміка: у 8 пацієнтів збільшення товщини МШП на 3,33 % ($p < 0,05$), збільшився розмір лівого передсердя на 8,68 % ($p < 0,05$) та індекс маси міокарда на 3,69 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1 – Динаміка показників ЕКС у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування протягом 3-х місяців

	I група n = 30 пацієнтів		II група n = 30 пацієнтів	
	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.
Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ)	264,81 ± 56,44	239,49 ± 59,77 ($p < 0,05$)	258,79 ± 55,04	264,36 ± 51,22 ($p < 0,05$)
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ)	136,72 ± 34,90	124,05 ± 32,44 ($p < 0,05$)	139,14 ± 31,04	142,15 ± 29,2 ($p < 0,05$)
Товщина міжшлуночкової перетинки (см)	1,30 ± 0,10	1,25 ± 0,09 ($p < 0,05$)	1,26 ± 0,08	1,29 ± 0,08 ($p < 0,05$)
Товщина задньої стінки лівого шлуночка (см)	1,37 ± 0,17	1,30 ± 0,16 ($p < 0,05$)	1,25 ± 0,04	1,27 ± 0,05 ($p < 0,05$)
Фракція викиду (%)	51,66 ± 6,01	55,27 ± 6,76	52,31 ± 7,89	51,07 ± 11,07 ($p < 0,05$)
Розмір лівого передсердя (ЛП)	2,90 ± 0,56	2,74 ± 0,52 ($p < 0,05$)	2,85 ± 0,49	2,88 ± 0,49 ($p < 0,05$)

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка виявлена у 26 хворих I групи та 27 хворих II групи при первинному обстеженні. На фоні проведеної терапії у 4 пацієнтів (13,33 %) I групи відзначалась нормалізація діастолічної функції, а у

2 пацієнтів (6,67 %) перехід діастолічної дисфункції II типу в I тип ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи при повторному обстеженні негативна динаміка: на 10 % збільшився відсоток пацієнтів з діастолічною дисфункцією ($p < 0,05$).

Таблиця 2 – Динаміка показників діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на ревматоїдний артрит в поєднанні з артеріальною гіпертензією на фоні комплексного лікування

Діастолічна функція	I група n = 30 пацієнтів		II група n = 30 пацієнтів	
	Первинне обстеження	Повторне Обстеження Через 3 міс.	Первинне обстеження	Повторне Обстеження через 3 міс.
Норма	4 (13,33 %)	8 (26,67 %) ($p < 0,05$)	6 (20 %)	3 (10 %) ($p < 0,05$)
Діастолічна дисфункція I типу	20 (66,67 %)	18 (60 %) ($p < 0,05$)	17 (56,67 %)	20 (66,67 %) ($p < 0,05$)
Діастолічна дисфункція II типу	6 (20 %)	4 (13,33 %) ($p < 0,05$)	7 (23,33 %)	7 (23,33 %) ($p < 0,05$)

У 6 пацієнтів (20 %) І групи та 4 пацієнтів (13,33 %) ІІ групи виявлена рідина в порожнині перикарда. У пацієнтів І групи при первинному обстеженні середня товщина циркулярного обідка рідини $0,88 \pm 0,12$ см, у пацієнтів ІІ групи $0,85 \pm 0,25$ см. На фоні проведеної терапії кінце-

во діастолічна товщина циркулярного обідка рідини пацієнтів І групи зменшилась на 46,6 % ($p < 0,05$). У пацієнтів ІІ групи при повторному обстеженні товщина циркулярного обідка рідини збільшилась на 6,67 % ($p < 0,05$).

Висновки

1. Використання в схемі лікування комплексної терапії, з включанням гіпотензивної терапії раміприлом та амлодипіном, з використанням аторвастатину та метаболічної терапії мілдронатом у хворих на РА в поєднанні з АГ дозволяє достовірно зменшити процеси ремоделювання ЛШ.

2. Комплексна терапія суттєво зменшує

прояви діастолічної дисфункції міокарда, що дозволяє знизити ризики подальших серцево-судинних ускладнень та прогресування серцевої недостатності.

3. На фоні прийому комплексної терапії відзначається достовірно зменшення проявів перикардиту, зменшення кінцево діастолічної товщини циркулярного обідка рідини в перикарді.

References (список літератури)

1. Dougados M, Soubrier M, Antunez A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, crosssectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:62-68.
2. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016; 3: 86–101.
3. McMaster W, Kirabo A, Madhur M, Harrison D. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res*. 2015; 116:1022-1033.
4. Yndestad A, Damas J, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Role of inflammation in the progression of heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2007; 9:236-241.
5. Sharma A, Kaushik R, Kaushik RM, Kakkar R. Echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis—a case-control study. *Modern Rheumatology*. 2015; 25(4):552-557.
6. Mokotedi L, Gunter S, Robinson C, Norton R, Woodiwiss AG, Tsang L, Dessein PH, Millen AM. The Impact of Different Classification Criteria Sets on the Estimated Prevalence and Associated Risk Factors of Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2017. Retrieved from: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2017/2323410/> ID 2323410, 13 pages.
7. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I, Beqiri A. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2016; 60(6):683-688.
8. Kirilova IG, Novikova DS, Popkova TV, Gorbunova NU, Markelova IE, Korsakova YO, Volkova AE, Aleksandrova EN, Novikov AA, Fomichova OA. [Diastolic dysfunction of the left and right ventricles in patients with early rheumatoid arthritis prior to the appointment of basic anti-inflammatory therapy]. *Therapeutic archive*. 2015; 87(5):16-23.

(received 03.01.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 03.01.2019, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

M. P. Melnychuk,

State Institution Of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine"
State Administrative Department
5, Verkhnia St., 5, Kyiv, Ukraine,
01014

EFFECTIVENESS OF 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS IN PATIENTS WITH PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF PERIPHERAL PROSTATE ZONE

Prostate intraepithelial neoplasia (PIN) is a widespread pathologic state, which in 16–25 % cases leads to prostate cancer (PC). Today specific operative and medicated methods of PIN treatment are not developed. The aim of PIN treatment represents at the same time cancer prevention. 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride is routinely used in benign prostate hyperplasia treatment.

In last decade a lot of investigations are directed to study role of different medical supplies in PC prevention. Previous investigations had controversial results due to different approaches and patients number.

The article is about use of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Purpose. To determine role of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Materials and methods. The results of examination of 93 patients with PIN were assessed. According to the aim of the study all patients were divided into two groups: dynamic follow-up (1 group, n = 57) and dutasteride (2 group, n = 36). Dutasteride was used 0.5 mg a day within 1 year. Follow-up period lasted 3 years. Transrectal prostate biopsies guided by ultrasound were performed every 6 months.

Discussion. There was a difference in PC detection rate between two groups of patients. Among patients with peripheral zone PIN 29 prostate cancer cases were determined, that was 31.2 % of all patients. In the 1 group without treatment the frequency of PC counted 42.1 % including 8.3 % of PC in IV stage and 12.5 % of PC in III stage. In the 2 group with Dutasteride treatment the rate of PC was 13.9 % and no cases of PC in IV stage were detected during 3 year follow-up.

This is an evidence of high clinical value of 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride in patients with PIN of peripheral prostate zone.

Further study is required to stratify all PIN patients into groups of high malignisation risk in order to perform detailed examination and treatment.

Keywords: prostate intraepithelial neoplasia, 5-alpha-reductase inhibitor Dutasteride, prostate cancer.

Corresponding author: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Резюме**М. П. Мельничук,***Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної ме-
дицини» Державного управління
справами, вул. Верхня 5, 01014,
м. Київ, Україна***ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗИ
У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ПРОСТАТИЧНОЮ
ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНОЮ НЕОПЛАЗІЄЮ ПЕРИФЕРИЧНОЇ
ЗОНИ ПРОСТАТИ**

Стаття стосується проблеми лікування простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). Вивчено можливості використання інгібітору 5-альфа-редуктази Дутастериду у 93 пацієнтів з ПІН периферичної зони простати, які були поділені на 2 групи. Пацієнти 1 групи не отримували спеціального лікування. Пацієнти 2 групи отримували Дутастерид впродовж 1 року. З метою ефективності лікування вивчалася частота малигнізації ПІН та виявлення раку передміхурової залози впродовж 3-річного періоду спостереження.

Одержані дані показали, що частота РПЗ у пацієнтів 1 групи дослідження становила 42,1 %. При цьому у 8,3 % виявлено РПЗ IV стадії, у 12,5 % діагностовано РПЗ III стадії. Серед пацієнтів 2 групи дослідження частота малигнізації становила 13,9 %. При цьому у групі пацієнтів, які приймали Дутастерид, не було виявлено РПЗ IV стадії, а РПЗ III стадії – лише 1 випадок.

Одержані дані свідчать про високу клінічну ефективність Дутастериду у пацієнтів з ПІН периферичної зони простати. Використання Дутастериду призводить до зменшення частоти РПЗ на 28,2 % та зменшує частоту виявлення РПЗ III-IV стадій. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленим обстеженням, біопсією простати та розробленням терапевтичних заходів.

Ключові слова: простатична інтраепітеліальна неоплазія, інгібітор 5-альфа-редуктази Дутастерид, рак передміхурової залози.

Резюме**М. П. Мельничук,***Государственное научное учреждение
«Научно-практический центр
профилактической и клинической
медицины» Государственного
управления делами,
ул. Верхняя 5, г. Киев, Украина,
01014***ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОСТАТИЧЕСКОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ ПЕРИФЕРИ-
ЧЕСКОЙ ЗОНЫ ПРОСТАТЫ**

Статья посвящена проблеме лечения простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучены возможности использования ингибитора 5-альфа-редуктазы Дутастерида у 93 пациентов с ПИН периферической зоны простаты, которые были разделены на 2 группы. Пациенты 1 группы не получали специального лечения. Пациенты 2 группы получали Дутастерид в течение 1 года. С целью определения эффективности лечения изучалась частота малигнизации ПИН и выявление рака предстательной железы в течение 3-летнего периода наблюдения.

Полученные данные показали, что частота РПЖ у пациентов 1 группы исследования составляла 42,1 %. При этом у 8,3 % выявлен РПЖ IV стадии, у 12,5 % диагностирован РПЖ III стадии. Среди пациентов 2 группы исследования частота малигнизации составила 13,9 %. При этом в группе пациентов, которые принимали Дутастерид, не выявлено РПЖ IV стадии, а РПЖ III стадии – только 1 случай.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности Дутастерида у пациентов с ПИН периферической зоны простаты. Применение Дутастерида приводит к уменьшению

частоты РПЖ на 28,2 % и уменьшает частоту выявления РПЖ III-IV стадий. Перспективным является выделение среди больных с ПИН группы повышенного риска развития аденокарциномы с последующим углубленным обследованием, биопсией простаты и разработкой терапевтических мероприятий.

Ключевые слова: простатическая интраэпителиальная неоплазия, ингибитор 5-альфа-редуктазы Дутастерид, рак предстательной железы.

Автор, відповідальний за листування: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Вступ

Медичне та соціальне значення простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПИН) визначається її широкою розповсюдженістю, а також патогенетичним та клінічним зв'язком з раком передміхурової залози (РПЗ). В Україні, як і загалом у світі, впродовж останніх 10 років відзначається стійка тенденція до росту як захворюваності, так і смертності від РПЗ. У 2016 р. в Україні показник захворюваності чоловіків становив 26,2 на 100 тис. населення, а смертності – 11,6 на 100 тис. населення [1].

Основним шляхом зменшення смертності від РПЗ є не тільки рання діагностика та застосування сучасних методів лікування раку, а й своєчасне виявлення передракових станів, а саме простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПИН). При цьому звертає на себе увагу відсутність спільної думки як практичних лікарів, так і науковців з приводу подальшого діагностичного алгоритму та прогнозування клінічного перебігу у пацієнтів з ПИН [2]. Питання лікування пацієнтів, у яких виявлено ПИН є актуальною та невизначеною проблемою через відсутність досліджень, проведених з аналізом достатньої кількості спостережень для формулювання статистично обґрунтованих висновків. Запропоновані деякими авторами методи лікування хворих з ПИН (використання антиандрогенів, інгібіторів 5-альфа-редуктази, препаратів селену, рослинного походження) мають значні розбіжності в оцінці власної ефективності [3, 4, 5, 6]. Деякі дослідники вважають недоцільними терапевтичні заходи у пацієнтів з ПИН, вважаючи, що дана патологія має невелике клінічне значення та не загрожує життю пацієнта. В той же час існують дослідження, які підтверджують ефективність застосування препаратів різних фармакотерапевтичних груп при ПИН [7]. Наукову та практичну цінність таких досліджень

обмежує як невелика кількість пацієнтів, залучених до даних досліджень, так і відсутність віддалених результатів лікування.

На теперішній час у світі проведено декілька великих клінічних досліджень, які стосувалися хіміопрофілактики РПЗ. Як правило контингентом дослідження є практично здорові чоловіки скринінгової групи, або пацієнти з підвищеним ПСА та наявністю ДГПЗ. Використання препаратів інгібіторів 5-альфа-редуктази з метою профілактики РПЗ впродовж останніх років є предметом дискусії науковців, основою для якої є одержані дані двох великих рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень – The Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) з використанням фінастериду та Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) з використанням дутастериду. Висновки даних досліджень піддають сумніву доцільність використання інгібіторів 5α-редуктази у рутинній практиці [8, 9, 10]. В той же час результати використання інгібіторів 5α-редуктази саме у пацієнтів з ПИН не представлені у вигляді окремого аналізу [11, 12]. Враховуючи роль ПИН у канцерогенезі, актуальним є вивчення впливу Дутастериду на злоякісну трансформацію передпухлинного стану, оскільки саме такі пацієнти представляють собою цільову групу ризику розвитку РПЗ, в т.ч. у пізніх стадіях.

Мета. Вивчити ефективність застосування інгібітору 5-альфаредуктази Дутастериду у лікуванні пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією периферичної зони простати.

Матеріали і методи. До дослідження увійшли 93 пацієнти з ПИН периферичної зони простати віком від 49 до 77 років (середній вік $65,8 \pm 1,3$ років), які знаходилися на лікуванні в центрі малоінвазивної хірургії ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС та в урологічному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні за період

з лютого 2009 р. до травня 2014 р. Діагноз був встановлений після трансректальної біопсії ПЗ, показами до якої була підозра на РПЗ (підвищений рівень ПСА, дані УЗД, дані пальцевого ректального дослідження). Усі пацієнти були розподілені на дві групи дослідження. Хворі першої групи (57 пацієнтів) перебували під динамічним наглядом, не отримуючи спеціального лікування. Хворі другої групи дослідження (36 пацієнтів) лікувалися з використанням препарату групи інгібіторів 5-альфа-редуктази Дутастериду в режимі 0,5 мг на добу впродовж 1 року.

Результати лікування пацієнтів з ПН периферичної зони простати оцінювалися впродовж 3-річного періоду спостереження шляхом аналізу частоти виявлення РПЗ та стадії, на якій було виявлено РПЗ. Повторні біопсії виконувалися впродовж 3-річного періоду спостереження з інтервалом 6 міс. Повторні біопсії були плановими, які виконувалися для оцінки стану тканини простати, виявлення ПН та РПЗ. Показами до позапланових повторних біопсій були погіршення клінічного

стану пацієнта, даних об'єктивного дослідження (пальцевий ректальний огляд), підвищення рівня ПСА (у пацієнтів, які приймали Дутастерид враховували, що одним з ефектів препарату є зниження рівня загального ПСА приблизно на 50 %), поява додаткових змін під час пальцевого ректального обстеження, виявлення підозрілих змін на УЗД та МРТ.

Результати. Серед усіх 93 пацієнтів з ПН периферичної зони впродовж 3-річного періоду спостереження виявлено 29 випадків РПЗ. При цьому 24 випадки РПЗ діагностовано серед хворих, які не отримували лікування Дутастеридом (група 1) та 5 випадків РПЗ у чоловіків, які приймали Дутастерид (група 2). Частка осіб, у яких виявлено аденокарциному простати, у пацієнтів групи 1 становила 42,1 %, а у хворих групи 2 – 13,9 %. Отже, частота виявлення РПЗ у пацієнтів з розташуванням ПН у периферичній зоні ПЗ, які отримували терапію Дутастеридом, була на 28,2 % меншою, ніж у хворих, які не отримували спеціального лікування після встановлення діагнозу ПН ($p < 0,05$).

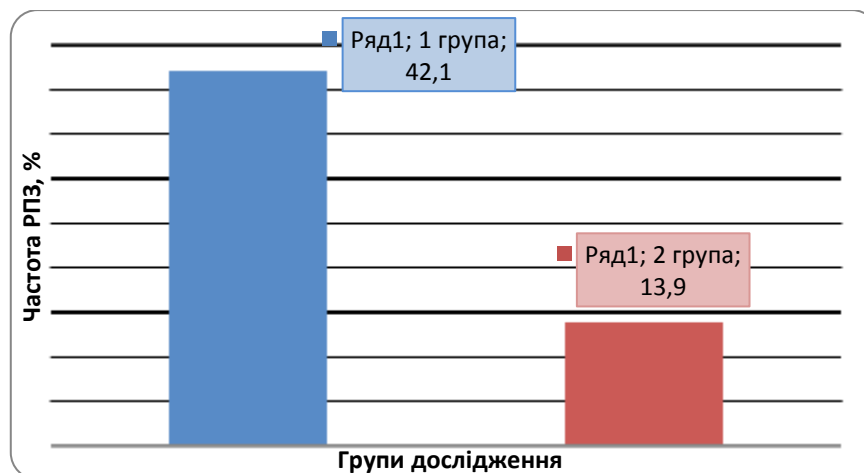


Рисунок 1 – Частота виявлення РПЗ залежно від прийому Дутастериду

Особлива увага була приділена характеристикам діагностованих випадків РПЗ, насамперед стосовно стадій, на яких вони були виявлені. Так, серед 29 пацієнтів з ПН периферичної зони, у яких впродовж 3-річного періоду спостереження було виявлено РПЗ, у 10 (34,5 %) випадках діагностовано РПЗ I стадії, у 13 (44,8 %) хворих – РПЗ II стадії, у 4 (13,8 %) осіб – РПЗ III стадії та у 2 (6,7 %) пацієнтів виявлено аденокарциному простати у IV стадії з метастазами у кістки скелету. Звертає на себе увагу розподіл пацієнтів з РПЗ

III-IV стадій в залежності від прийому Дутастериду. При порівнянні постадійного розподілу виявлених випадків РПЗ між пацієнтами першої та другої груп дослідження встановлено, що серед пацієнтів з ПН периферичної зони, які приймали Дутастерид, не виявлено випадків РПЗ IV стадії та діагностовано 1 випадок РПЗ III стадії, в той час коли у підгрупі хворих, які не отримували спеціального лікування, виявлено 2 випадки РПЗ IV стадії та 3 випадки РПЗ III стадії (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл виявлених випадків РПЗ у пацієнтів з ППН периферичної зони за стадіями

Пацієнти з ППН периферичної зони	РПЗ I стадії	РПЗ II стадії	РПЗ III стадії	РПЗ IV стадії
1 група	8	11	3	2
2 група	2	2	1	0
Разом	10 (34,5 %)	13 (44,8 %)	4 (13,8 %)	2 (6,7 %)

Отже, частота виявлення РПЗ III-IV стадій у пацієнтів з локалізацією ППН у периферичній зоні, які отримували лікування у вигляді Дутастериду, була на 80 % меншою, ніж серед хворих, які не отримували Дутастерид ($p < 0,05$).

Аналіз частоти виявлення РПЗ у пацієнтів з розташуванням ППН у периферичній зоні мав за мету виявлення ефективності застосування препарату Дутастерид порівняно із групою спостереження у пацієнтів з ППН. Одержані дані свідчать про те, що застосування інгібітору 5-альфаредуктази Дутастериду в режимі 0,5 мг на добу впродовж 1 року у пацієнтів з ППН є патогенетично та клінічно обґрунтованим та зменшує ризик виявлення РПЗ при подальшому спостереженні. Окрім того, у пацієнтів з ППН периферичної зони, які приймали Дутастерид, зміню-

валася структура постадійного розподілу виявлених випадків РПЗ, а саме зменшувався ризик виявлення РПЗ III-IV стадій.

Очевидно, що пацієнти з ППН представляють собою неоднорідну групу та відрізняються за такими параметрами як ступінь ППН (низький або високий), локалізація ППН (периферична або центральна зона), поширеність (виявлення ППН в одному або кількох стовпчиках тканини, в одній або в обох частках простати), імуногістохімічний профіль. Задачами подальших досліджень є виявлення кореляційного зв'язку між вказаними факторами та частотою РПЗ, а також встановлення серед пацієнтів з ППН групи ризику злоякісної трансформації передпухлинних станів, які потребують додаткового обстеження та спеціального лікування.

Висновки

1. ППН периферичної зони простати є передпухлинним станом, який за відсутності лікування у 42,1 % випадків трансформується у РПЗ впродовж 3-річного періоду спостереження.

2. Частота виявлення РПЗ IV стадії у па-

цієнтів з ППН периферичної зони простати, які не отримують лікування становить 8,3 %.

3. Застосування Дутастериду у пацієнтів з ППН периферичної зони простати зменшує частоту РПЗ на 28,2 % та зменшує кількість виявлених випадків РПЗ III-IV стадій.

References (список літератури)

- Heidenreich A, Abrahamsson P, Artibani W, Catto J. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64(3):347-354.
- Haffner M, Barbieri C. Shifting paradigms for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *European Urology.* 2016;69(5):831-33.
- Montironi R, Modena A, Ciccarese C, Iacovelli R, Brunelli M, Fiorentino M. Immune Checkpoint Inhibitors and Prostate Cancer: A New Frontier? *Oncol Rev.* 2016; 15(10):287-293.
- Attard G, Parker C, Eeles R. Prostate cancer. *Lancet.* 2016; 387:70-82.
- Sandhu G, Nepple K, Tanagho Y, Andriole G. Prostate cancer chemoprevention. *Semin Oncol.* 2013; 40(3):276-285.
- Bosland M. Is there a future for chemoprevention of prostate cancer. *Cancer Prevention Research.* 2016; 10:1940-1946.
- Thompson I, Goodman P, Tangen C. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med.* 2013; 369:603
- Rajendra A. Current paradigms of cancer chemoprevention. *Turkish Journal of Biology.* 2014; 38:839-847.

9. Vemana G, Hamilton R, Andriole G, Freedland S. Chemoprevention of Prostate Cancer. *Annual Review of Medicine*. 2014; 65:111-123.
10. Benetou V, Lagiou A, Lagiou P. Chemoprevention of cancer: current evidence and future prospects. *Research*. 2015; 10:916-926.
11. Taneja S, Morton R. Prostate cancer diagnosis among men with isolated high-grade intraepithelial neoplasia enrolled onto a 3-year prospective phase III clinical trial of oral toremifene. *J. Clin. Oncol*. 2013; 31:523-29.
12. Kang C, Xiangnan L, Yabing D, Xiance T, Seiji A, Yiwei G, Ying X, Han X, Yue Z, Wang M, Tengfei Z. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget*. 2017; 30: 36674–36684.

(received 11.01.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 11.01.2019, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

I. I. Delva,
*Ukrainian Medical Stomatological
Academy, 23, Shevchenko str, Pol-
tava, Ukraine, 36011*

**POST-STROKE FATIGUE AND AMBULATORY
PHARMACOTHERAPY AFTER ACUTE CEREBROVASCULAR
EVENTS**

Introduction. Post-stroke fatigue (PSF) is a common complication of acute cerebrovascular events (ACE) that occurs in about 50% of patients within the first post-stroke year. It is well-known that PSF has multiple negative influences on post-stroke rehabilitation, life quality, mortality rates and so on.

Purpose: find possible associations between ambulatory pharmacotherapy since hospital discharge and regularities of PSF onset and PSF clinical course within the first year after ACE occurrence.

Material and methods. The study included 318 patients with ACE (217 had ischemic strokes, 39 – hemorrhagic strokes and 62 – transient ischemic attacks). Exclusion criteria were major medical illness that could cause secondary fatigue (oncological, hematological diseases, cardiac, liver, kidney and respiratory insufficiency, progressive angina pectoris, acute myocardial infarction), alcohol abuse, consciousness impairments, insufficient cognitive ability (Mini-Mental State Examination scores less than 24), depressive and anxious disorders (Hospital Anxiety and Depression Scale scores more than 10 for both pathologies), impaired speech function to participate (severe dysphasia or dysarthria), impaired language or written ability to complete the study questionnaires, severe functional disabilities (modified Rankin scale scores ≥ 4). Patients' characteristics were evaluated at definite time points: in 1, 3, 6, 9 and 12 months after ACE occurrence. PSF and its components were measured by three self-report questionnaires: fatigue assessment scale (FAS), fatigue severity scale (FSS) and multidimensional fatigue inventory-20 (MFI-20). PSF characteristics included time of occurrence, time of disappearance, duration, intensity. Characteristics of hospital pharmacotherapy (groups of used drugs, number of drugs prescribed for patient) were analyzed using a special algorithm.

Results and discussion. There were no associations between any drug group prescriptions as well as between number of used drugs and PSF characteristics (rates and intensities) according to all used scales within the whole one-year observation period. There were no association between the number of used drugs and number of new PSF cases that were diagnosed in 1 month and in 3 months after ACE occurrence. Also, we didn't find any significant correlation between number of used drugs and risk of PSF prolongation during one year observation period. None of the drug groups (with the exception of beta-blockers) was associated with a significant change of PSF intensity during the first post-stroke year. Finally, beta-blockers usage during the first post-stroke year was associated with statistically significant increase of PSF intensity (according to FAS) in 1, 3

and 6 months after ACE. Moreover, there was statistically significant association between beta-blockers intake and increasing intensity of the most of PSF components (according to MFI-20): global PSF in 1, 3 and 6 months, physical PSF in 3 months, mental PSF in 6 and 12 months, motivational PSF in 6 months. From the practical point of view, for PSF intensity reduction it may be appropriate to cancel beta-blockers intake (or reduce drug dose as much as possible) in post-stroke patients who have been diagnosed with PSF.

Conclusions. 1. Quantitative and qualitative characteristics of ambulatory pharmacotherapy after hospital discharge due to ACE do not have any reliable association with PSF rates and risk of PSF persistence within the first post-stroke year. 2. Ambulatory usage of beta-blockers during the first post-stroke year may be one of the factors contributing to increased intensity of PSF and most of its components.

Keywords: stroke, fatigue, prevalence, intensity, ambulatory pharmacotherapy.

Corresponding author: iryna.delva@gmail.com

Резюме

І. І. Дельва,

Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011

ПОСТІНСУЛЬТНА ВТОМА ТА ОСОБЛИВОСТІ АМБУЛАТОРНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ГОСТРИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Вступ. Постінсультна втома (ПІВ) – часте, «німе» ускладнення гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Мета: оцінити потенційні зв'язки між характеристиками амбулаторної фармакотерапії з моменту виписки пацієнтів зі стаціонару та особливостями виникнення і подальшого перебігу ПІВ протягом одnorічного періоду після інсульту.

Матеріал та методи. Обстежено 318 пацієнтів. Використовувалися шкали оцінки втоми: MFI-20, FAS, FSS. Визначалися часові параметри розвитку та перебігу ПІВ. Якісні характеристики фармакотерапії аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму.

Результати та їх обговорення. Ні будь-яка група препаратів, ні їх кількість не мали достовірних асоціацій з розповсюдженістю ПІВ (згідно FAS та FSS) та окремих її компонентів (згідно MFI-20) протягом усього одnorічного періоду спостереження. Були відсутні будь-які достовірні кореляційні зв'язки між кількісними характеристиками фармакотерапії та інтенсивністю ПІВ. Не виявлено будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ймовірністю пролонгації ПІВ. Жодна з груп препаратів (за виключенням бета-адреноблокаторів) не асоціювалася з достовірними змінами інтенсивності ПІВ протягом усього одnorічного періоду спостереження. Прийом бета-адреноблокаторів асоціювався з підвищеними показниками ПІВ (згідно шкали FAS) та окремих її компонентів (згідно шкали MFI-20) протягом усього періоду спостереження.

Висновки. 1. Кількісні та якісні характеристики амбулаторної фармакотерапії не мають будь-яких достовірних зв'язків з показниками розповсюдженості та персистування ПІВ протягом першого року після розвитку ГПМК. 2. Прийом бета-адреноблокаторів протягом першого року після розвитку ГПМК може бути одним з факторів, що сприяє збільшенню інтенсивності ПІВ.

Ключові слова: інсульт, втома, поширеність, інтенсивність, бета-адреноблокатори, фармакотерапія.

Резюме**И. И. Дельва,***Украинская медицинская стоматологическая академия,
ул. Шевченко, 23, г. Полтава,
Украина, 36011***ПОСТИНСУЛЬТНАЯ УСТАЛОСТЬ И ОСОБЕННОСТИ АМБУЛАТОРНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОСЛЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Введение. Постинсультная усталость (ПИУ)—частое, «немое» осложнение острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Цель: оценить потенциальные связи между характеристиками амбулаторной фармакотерапии с момента выписки пациентов из стационара и особенностями возникновения и дальнейшего течения ПИУ в течение однолетнего периода после инсульта.

Материалы и методы. Обследовано 318 пациентов. Использовались шкалы оценки усталости: MFI-20, FAS, FSS. Определялись временные параметры развития и течения ПИУ. Качественные характеристики фармакотерапии анализировались с помощью специального алгоритма.

Результаты и их обсуждение. Ни какая-либо группа препаратов, ни их количество не имели достоверных ассоциаций с распространенностью ПИУ (согласно FAS и FSS) и отдельных ее компонентов (согласно MFI-20) в течение всего периода наблюдения. Отсутствовали какие-либо достоверные корреляционные связи между количественными характеристиками фармакотерапии и интенсивностью ПИУ. Не выявлено каких-либо достоверных ассоциаций между количеством препаратов, принимаемых пациентами, и вероятностью пролонгации ПИУ. Ни одна из групп препаратов (исключая бета-адреноблокаторы) не ассоциировалась с достоверными изменениями интенсивности ПИУ в течение всего периода в наблюдения. Прием бета-адреноблокаторов ассоциировался с повышенными показателями ПИУ (по шкале FAS) и отдельных ее компонентов (по шкале MFI-20) в течение всего периода наблюдения.

Выводы. 1. Количественные и качественные характеристики амбулаторной фармакотерапии не имеют каких-либо достоверных связей с показателями распространенности и персистирования ПИУ в течение первого года после развития ОНМК. 2. Прием бета-адреноблокаторов в течение первого года после развития ОНМК может быть одним из факторов, способствующих увеличению интенсивности ПИУ.

Ключевые слова: инсульт, усталость, распространенность, интенсивность, бета-адреноблокаторы, фармакотерапия.

Автор, відповідальний за листування: iryna.delva@gmail.com

Вступ

Постінсультна втома (ПІВ) – «німе» ускладнення інсульту, що розвивається більш ніж у половини пацієнтів протягом першого року після розвитку гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [1]. На відміну від фізіологічної втоми, ПІВ не залежить від навантажень (фізичних, психічних, емоційних, тощо) та не зникає після відпочинку [2]. З клінічної точки зору, ПІВ має негативні впливи на процеси постінсультної реа-

білітації, на якість життя пацієнтів та асоціюється з підвищеними показниками смертності [3].

В останні роки доведено, що ПІВ не є однорідним явищем, її етіопатогенетичні особливості залежать від часу виникнення після ГПМК та термінів подальшого існування [4]. З іншого боку, серед можливих факторів ризику ПІВ, з досить суперечливими даними, розглядаються побічні ефекти фармакотерапії [4, 5, 6]. Зокрема, нами показано (робота в друці), що поліфармакотерапія під час стаціонарного лікування в гос-

троду періоді ГПМК прямо асоціюється з ризиком персистування ПІВ протягом наступного року. Тому, доцільним є подальше проспективне вивчення можливих асоціацій між якісними і кількісними особливостями фармакотерапії після виписки зі стаціонару та закономірностями розвитку і перебігу ПІВ.

Мета: оцінити потенційні зв'язки між характеристиками амбулаторної фармакотерапії з моменту виписки пацієнтів зі стаціонару та особливостями виникнення і подальшого перебігу ПІВ протягом однорічного періоду після ГПМК.

Матеріал та методи. Обстежено 318 пацієнтів з ГПМК (217 – з ішемічними інсультами, 39 – з геморагічними інсультами та 62 – з транзиторними ішемічними атаками). Умовами включення пацієнтів в дослідження була відсутність супутньої патології, яка могла б впливати на виникнення втоми (онкологічні захворювання, хвороби системи крові, декомпенсована соматична патологія, прогресуюча стенокардія, гострий інфаркт міокарду), зловживання алкоголем, порушення свідомості, ознаки деменції (значення короткої шкали оцінки психічного статусу менше 24) [7], депресивні та тривожні розлади (значення відповідних підшкал госпітальної шкали депресії та тривоги більше 10) [8], виражені розлади мови (афазії, дизартрії), порушення функції письма, що не дозволяють належно заповнювати опитувальники, виражені постінсультні функціональні порушення (значення за модифікованою шкалою Ренкіна ≥ 4 балів).

Діагностика ПІВ та визначення препаратів, що приймалися пацієнтами, здійснювалися безпосередньо при контакті з пацієнтами у загальноприйнятій часовій точці оцінки стану пацієнта в реабілітаційний період після перенесеного ГПМК: через 1 місяць (318 пацієнтів), 3 місяці (277 пацієнтів), 6 місяців (248 пацієнтів), 9 місяців (223 пацієнти) та 12 місяців (201 пацієнт) після розвитку ГПМК.

ПІВ та окремі її компоненти діагностувалися та вимірювалися за допомогою декількох опитувальників: багатомірної шкали для оцінки втоми (MFI-20), шкали оцінки рівня втоми (FAS) та шкали оцінки вираженості втоми (FSS). Визначалися часові параметри розвитку та перебігу ПІВ (час виникнення ПІВ, час зникнення ПІВ, тривалість ПІВ, якщо пацієнт до цього моменту не вибував з дослідження), інтенсивність ПІВ.

MFI-20 складається з 20 питань і включає в себе підшкали для оцінки глобальної ПІВ, а та-

кож її окремих компонентів: фізичного, психічного, мотиваційного та пов'язаного з активністю. Значення для кожної субшкали 12 та більше з 20 можливих балів вважається маркером наявності певного компонента втоми [9].

FAS складається з 10 питань: 5 питань стосовно психічної складової та 5 питань щодо фізичної складової ПІВ. Для кожного питання пропонується 5 відповідей. Розмах можливих показників коливається від 10 до 50 балів. Значення шкали 22 та більше свідчать про наявність втоми [10].

FSS складається з 9 питань, кожне з яких оцінюється від 1 до 7 балів. Показник шкали розраховують як середнє арифметичне суми балів. Значення 4 бали та вище свідчать про наявність у пацієнта втоми [11].

Якісні характеристики фармакотерапії аналізувалися за допомогою спеціального алгоритму, що включав наступні групи препаратів.

1. Сечогінні препарати (індапамід, спіронолактон).
2. Препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори ангіотензинових рецепторів).
3. Антагоністи кальцію (амлодипін, лерканідипін, фелодипін, верапаміл).
4. Блокатори бета-адренорецепторів (метопролол, бісопролол, небіволлол).
5. Антитромботичні препарати (ацетилсаліцилова кислота, клопидогрель, варфарин, ривароксабан).
6. Гіполіпідемічні препарати (аторвастатин, симвастатин, розувастатин).
7. Антидіабетичні препарати (глібенкламід, метформін).
8. Антидепресанти (пароксетин, есциталопрам, амітриптилін, міансерин, тразодон).
9. Анксіолітики (гідазепам, мебікар, гідроксизин, етифоксин).
10. Протиепілептичні препарати (карбамазепін, габапентин, прегабалін).
11. Психостимулюючі та ноотропні препарати (цитиколін, мексидол, гліцин, фенілпірацетам, фенібут).
12. Снодійні та седативні препарати (зопіклон, золпідем, седативний збір трав).
13. Кардіологічні препарати (аміодарон, пропafenон, мельдоній, тіотріазолін).
14. Нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен).

Якісні показники представлені у вигляді абсолютної кількості (n) та відсотків (%). При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Кількісні значення з нормальним розподілом були представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (σ). Кількісні значення, що мали ненормальний розподіл, були представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного (25 %–75 %) розмаху (Q1-Q3).

Зіставлення якісних показників проводили з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса. Достовірність відмінностей між кількісними ознаками із ненормальним розподілом проводили за допомогою непараметричного парного U-критерію Манна-Уїтні.

Для виявлення можливих асоціацій між кількісними характеристиками фармакотерапії та наявністю ПІВ в певних часових точках, розраховували відношення шансів (ВШ) із застосуванням однофакторного регресійного логістичного аналізу з 95 % довірчим інтервалом. Для

аналізу спрямованості та сили зв'язків між кількісними показниками використовували непараметричний τ -коефіцієнт рангової кореляції Кендалла. В усіх випадках достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Середній вік пацієнтів складав $62,1 \pm 7,4$ роки, гендерний розподіл: 153 (48,1 %) чоловіки та 165 (51,9 %) жінок. Найчастіше коморбідна патологія була представлена артеріальною гіпертензією – 282 випадків (88,8 %), ішемічною хворобою серця – 240 випадки (75,4 %), цукровим діабетом – 107 випадків (33,6 %) та фібриляцією передсердь – 80 випадків (25,2 %).

Ні будь-яка група препаратів, ні кількість препаратів, що приймалася одним пацієнтом, не мали достовірних асоціацій з розповсюдженістю ПІВ (згідно FAS та FSS) та окремих її компонентів (згідно MFI-20) протягом усього однорічного періоду спостереження, що проілюстровано на прикладі характеристик фармакотерапії та частоти глобальної ПІВ через 1 місяць після розвитку ГПМК (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Характеристика фармакотерапії та глобальна ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Групи препаратів	Глобальна ПІВ		P
	є (n = 85)	немає (n = 233)	
Сечогінні, n (%)	15 (17,6 %)	31 (13,3 %)	0,43 *
Що діють на ренін-ангіотензинову систему, n (%)	67 (78,8 %)	178 (76,4 %)	0,76 *
Антагоністи кальцію, n (%)	11 (12,9 %)	33 (14,2 %)	0,92 *
Блокатори бета-адренорецепторів, n (%)	25 (29,4 %)	62 (26,6 %)	0,72 *
Антитромботичні, n (%)	82 (96,5 %)	228 (97,9 %)	0,77 *
Гіполіпідемічні, n (%)	16 (18,8 %)	41 (17,6 %)	0,93 *
Антидіабетичні, n (%)	26 (30,6 %)	79 (33,9 %)	0,67 *
Антидепресанти, n (%)	18 (21,2 %)	35 (15,0 %)	0,26 *
Анксиолітики, n (%)	7 (8,2 %)	18 (7,7 %)	0,88 *
Протиепілептичні, n (%)	6 (7,1 %)	15 (6,4 %)	0,84 *
Психостимулюючі та ноотропні, n (%)	67 (78,8 %)	188 (80,7 %)	0,83 *
Снодійні та седативні, n (%)	11 (12,9 %)	25 (10,7 %)	0,73 *
Кардіологічні, n (%)	24 (28,2 %)	73 (31,3 %)	0,69 *
Нестероїдні протизапальні, n (%)	8 (9,4 %)	25 (10,7 %)	0,89 *
Кількість препаратів, що приймалась одним пацієнтом, Me (Q1-Q3)	5,0 (4,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,27 **

Примітки: * – рівень відмінності, згідно критерію χ^2 з поправкою Йейтса;

** – рівень відмінності, згідно U-критерію Манна-Уїтні

Таблиця 1 демонструє відсутність навіть будь-які тенденції щодо взаємозв'язків між характеристиками фармакотерапії та частотою глобальної ПІВ. Разом з тим, існують літературні дані про те, що прийом антидепресантів та анксиолітиків асоціюється зі збільшеним ризиком ПІВ [12, 13], однак статистичний аналіз в цих дослідженнях не враховував наявності психоемоційних розладів, з приводу яких і приймалися ці препарати.

Протягом усього однорічного періоду спостереження не спостерігалось будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймали пацієнти та частотою ПІВ. Відсутність будь-яких подібних закономірностей проілюстрована на прикладі результатів спостереження в часовій точці «1 місяць після ГПМК» (Таблиця 2).

Таблиця 2 – Асоціації між кількістю препаратів та ризиком ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		ВШ	Р
FAS		0,93 (0,75–1,17)	0,55
FSS		0,94 (0,75–1,18)	0,6
MFI-20, субшкали	глобальна втома	1,02 (0,82–1,29)	0,82
	фізична втома	0,96 (0,77–1,21)	0,75
	психічна втома	0,92 (0,73–1,16)	0,47
	мотиваційна втома	1,09 (0,86–1,39)	0,46
	втома, пов'язана з активністю	1,11 (0,88–1,41)	0,37

ПІВ – неоднорідне явище, що має різні механізми розвитку в залежності від часу, що минув після ГПМК [4, 13, 14]. Тому, нами окремо проаналізовані асоціації між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ризиком появи нових випадків ПІВ через 1 та 3

місяці після ГПМК (саме на ці строки припадає переважна кількість нових випадків ПІВ [14]). В обох спостереженнях були відсутні будь-які закономірності, що продемонстровано в таблиці 3 на прикладі даних, отриманих в часовій точці «1 місяць після ГПМК».

Таблиця 3 – Асоціації між кількістю препаратів та ризиком нових випадків ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		ВШ	р
FAS		1,26 (0,89–1,77)	0,19
FSS		0,85 (0,47–1,56)	0,61
MFI-20, субшкали	глобальна втома	1,03 (0,63–1,68)	0,91
	фізична втома	0,74 (0,45–1,22)	0,24
	психічна втома	0,58 (0,26–1,15)	0,16
	мотиваційна втома	0,88 (0,49–1,57)	0,66
	втома, пов'язана з активністю	0,74 (0,42–1,30)	0,3

Протягом всього однорічного періоду спостереження були відсутні будь-які достовірні кореляційні зв'язки між кількісними характеристиками фармакотерапії та інтенсивністю ПІВ, що продемонстровано в таблиці 4 на прикладі результатів спостереження через 1 місяць після ГПМК.

Разом з тим, необхідно вказати і на існування інших даних літератури в питанні «поліфармакотерапія – інтенсивність ПІВ»: через 6 місяців після ішемічних інсультів спостерігалися прямі кореляційні зв'язки між кількістю призначених препаратів та інтенсивністю ПІВ [6].

Таблиця 4 – Кореляційні зв'язки між кількістю препаратів та інтенсивністю ПІВ через 1 місяць після ГПМК

Шкала втоми		τ-коефіцієнт Кендалла	р
FAS		- 0,13	0,11
FSS		- 0,05	0,56
MFI-20, субшкали	глобальна втома	0,11	0,17
	фізична втома	0,01	0,91
	психічна втома	0,08	0,25
	мотиваційна втома	0,05	0,57
	втома, пов'язана з активністю	- 0,09	0,31

В попередній роботі (у друці) ми з'ясували, що поліфармакотерапія під час стаціонарного лікування у пацієнтів з ГПМК прямо асоціюється з ризиком персистування ПІВ протягом першого постінсультного року. Стосовно ж пост-

стаціонарної амбулаторної фармакотерапії, не виявлено будь-яких достовірних асоціацій між кількістю препаратів, що приймалися пацієнтами та ймовірністю пролонгації ПІВ (таблиця 5).

Таблиця 5 – Кореляційні зв'язки між кількістю препаратів та персистуванням ПІВ протягом першого року після ГПМК

Шкала ПІВ		τ-коефіцієнт Кендалла	р
FAS		0,08	0,43
FSS		0,06	0,58
MFI-20, субшкали	глобальна втома	- 0,05	0,62
	фізична втома	0,04	0,7
	психічна втома	- 0,03	0,79
	мотиваційна втома	0,08	0,48
	втома, пов'язана з активністю	0,1	0,37

Насамкінець, жодна з груп препаратів (за виключенням бета-адреноблокаторів) не асоціювалася з достовірними змінами інтенсивності ПІВ протягом усього однорічного періоду спостереження, що показано в таблиці 6 на прикладі глобальної ПІВ за даними обстеження в часовій точці «1 місяць після ГПМК».

За літературними ж даними, прийом протиепілептичних препаратів, незалежно від інших чинників, асоціювався з підвищеними показниками вираженості ПІВ в терміни 6 місяців та пізніше після виникнення інсульту [4].

Таблиця 6 – Групи препаратів та інтенсивність глобальної ПІВ через 1 місяць після ГПМК, Ме (Q1-Q3)

Групи препаратів	Глобальна ПІВ (за MIF-20)		р
	Є	Немає	
Що діють на ренін-ангіотензинову систему, n (%)	14,0 (14,0–17,0)	15,0 (13,0–16,8)	0,83
Антагоністи кальцію, n (%)	14,0 (13,5–16,5)	14,5 (14,0–17,0)	0,79
Гіполіпідемічні, n (%)	14,0 (13,0–16,0)	15,0 (14,0–17,0)	0,38
Антидіабетичні, n (%)	15,0 (13,0–17,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,94
Анксиолітики, n (%)	16,0 (13,0–17,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,99
Протиепілептичні, n (%)	14,0 (13,3–14,8)	15,0 (14,0–17,0)	0,25
Психостимулюючі та ноотропні, n (%)	14,5 (14,0–17,0)	14,5 (14,0–15,8)	0,26
Снодійні та седативні, n (%)	15,0 (13,5–16,0)	14,0 (14,0–17,0)	0,67
Кардіологічні, n (%)	14,0 (13,0–16,3)	15,0 (14,0–17,0)	0,34
Нестероїдні протизапальні, n (%)	14,5 (13,5–17,0)	14,5 (14,0–17,0)	0,83

Насамкінець, нами виявлені статистично достовірне збільшення інтенсивності ПІВ у пацієнтів, що приймали бета-адреноблокатори (таблиця 7).

Таким чином, прийом бета-адреноблокаторів асоціювався з підвищеними показниками ПІВ (згідно шкали FAS) та окремих її компонентів (згідно шкали MFI-20) протягом усього періоду

спостереження. Загалом, серед побічних ефектів бета-адреноблокаторів вказується також і відчуття втоми, зокрема, в мета-аналізі результатів 15 рандомізованих клінічних досліджень із залученням більше 42 тисяч пацієнтів виявлено, що бета-адреноблокатори викликали достовірне збільшення частоти втоми [15].

Таблиця 7 – Інтенсивність ПІВ при прийомі бета-адреноблокаторів протягом 1 року після ГПМК, Ме (Q1-Q3)

Шкала втоми		Прийом бета-адреноблокаторів		p
		Так	Ні	
1 місяць				
FAS		39,0 (34,3–42,0)	33,0 (28,0–33,0)	0,02
MFI-20, глобальна втома		17,0 (14,0–18,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,03
3 місяці				
FAS		31,5 (28,3–34,5)	28,0 (26,0–28,0)	0,04
MFI-20, субшкали	глобальна втома	14,0 (14,0–15,0)	13,0 (12,0–13,0)	0,01
	фізична втома	14,0 (13,0–15,0)	13,0 (12,0–13,0)	0,01
	психічна втома	14,0 (13,0–14,8)	13,0 (12,0–13,0)	0,02
6 місяців				
FAS		31,0 (28,0–32,3)	28,0 (25,0–27,5)	0,03
MFI-20, субшкали	глобальна втома	14,0 (14,0–15,0)	14,0 (12,8–14,0)	0,02
	мотиваційна втома	15,0 (13,0–16,0)	13,0 (12,8–13,0)	0,02
12 місяців				
MFI-20,	психічна втома	15,0 (14,8–16,0)	14,0 (12,3–14,0)	0,01

У питанні ж «бета-адреноблокатори – ПІВ» наявні достатньо суперечливі літературні дані. В двох роботах виявлені закономірності між прийомом бета-адреноблокаторів та інтенсивністю ПІВ: пацієнти з ПІВ мали тенденцію до більш частого прийому бета-адреноблокаторів через 6 місяців після ішемічного інсульту ($p = 0,086$) [6], прийом бета-адреноблокаторів асоціювався зі збільшенням інтенсивності ПІВ через 6 місяців та пізніше після розвитку ГПМК [4], однак, в обох дослідженнях, після врахування інших чинників (демографічних, клінічних, тощо) ці закономірності повністю нівелювалися. В ще одній роботі не було знайдено взагалі будь-яких асоціацій між прийомом бета-адреноблокаторів та ПІВ [16].

Знайдені нами достовірні зв'язки між прийомом бета-адреноблокаторів та підвищенням інтенсивності ПІВ можуть бути, ймовірно, наслідком як особливостей когорти пацієнтів, що були

включені в дослідження (досить суворі критерії відбору, що унеможливило включення пацієнтів з некомпенсованою соматичною патологією та клінічно значимими психо-емоційними розладами), так, ймовірно, і наслідком певних особливостей терапії бета-адреноблокаторами (співвідношення різних представників цієї групи препаратів, їх дозування, тривалість прийому, тощо). В усякому випадку, з'ясування причини та факторів, що лежать в основі феномену «бета-адреноблокатори – інтенсивність ПІВ» вимагає спеціального дослідження з відповідним дизайном.

З практичної точки зору, знайдені нами закономірності обумовлюють доцільність відміни бета-адреноблокаторів (або максимально можливе зниження їх дози) у пацієнтів з ПІВ, що може зменшувати інтенсивність останньої з усіма наслідками, що витікають з цього.

Висновки

1. Кількісні та якісні характеристики амбулаторної фармакотерапії не мають будь-яких достовірних зв'язків з показниками розповсюдженості та персистування ПІВ протягом першого року після розвитку ГПМК.

2. Прийом бета-адреноблокаторів протягом першого року після розвитку ГПМК може бути одним з факторів, що сприяє збільшенню інтенсивності ПІВ.

References (список літератури)

1. Delva I. [Prevalence and associated factors of post-stroke fatigue within first year after stroke]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2018;4(1)(139):133-136.
2. Duncan F, Wu S, Mead GE. Frequency and natural history of fatigue after stroke: a systematic review of longitudinal studies. *J. Psychosom. Res.* 2012;73:18–27.
3. Hinkle J, Becker K, Kim J. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Stroke*. 2017;48(7):159–170. doi: 10.1161/STR.000000000000132.
4. Chen K, Marsh EB. Chronic post-stroke fatigue: It may no longer be about the stroke itself. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;174:192-197.
5. Ponchel A, Bombois S, Bordet R, Hrenon H. Factors associated with poststroke fatigue: a systematic review. *Stroke Research and Treatment*. 2015;2015:347920. doi: 10.1155/2015/347920
6. Ponchel A, Labreuche J, Bombois S, Delmaire C, Bordet R, Hénon H. (2016). Influence of medication on fatigue six months after stroke. *Stroke Research and Treatment*. 2016;7:1-9. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2410921>.
7. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
8. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
9. Zakharov VV, Voznesenskaya TG. Nervno-psikhicheskiye narusheniya: diagnosticheskiye testy [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. M.: MEDpressinform, 2013. 315 p.
10. Michielsen H, De Vries J, van Heck G. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003;54(4): 345–352.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989;46:1121-1123.
12. Galligan NG, Hevey D, Coen RF, Harbison JA. Clarifying the associations between anxiety, depression and fatigue following stroke. *Journal of Health Psychology*. 2016;21(12):2863-287
13. Wu S, Mead G, Macleod M. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke*. 2015;46(3):893–898. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.
14. Delva M, Lytvynenko N, Delva I. Factors associated with the time-based phenomenology of post-stroke fatigue over the first year after stroke occurrence. *Georgian Med News*. 2018;6(279):92–97.
15. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *Jama*. 2002;288(3):351-357.
16. Crosby GA, Munshi S, Karat AS, Worthington E, Lincoln NB. Fatigue after stroke: frequency and effect on daily life. *Disability and Rehabilitation*. 2012;34(8):633–637.

(received 07.02.2019, published online 29.03.2019)

(одержано 07.02.2019, опубліковано 29.03.2019)

Abstract

A. V. Kustov,
A. M. Chikmariova,
Sumy State University, 2,
Rimskogo-Korsakova str., Sumy,
Ukraine, 40007

THE STRUCTURE OF THE QUALITIES WHICH CAUSES
TRUST TO THE DOCTOR

Trust is a universal socio-psychological process that participates in the formation of a wide range of personality relations to the values of the surrounding world. Facts of the historical events, the biographies of famous personalities, political and ideological concepts and systems are put through the “filter of trust”. At the microsocial level, trust is expressed in the individual's faith in the reliability of family-marital, child-parenting, friendship, love, industrial, professional, and other relationships. The value of social relations, their recognition and acceptance, or denial and leveling will depend on the degree of trust in the partner, the team, the proposed concepts, the public or state institution. In this regard, trust can be considered a barometer and trigger (trigger) of interpersonal relations. This topic has a deep universal significance in connection with the total multi-level crisis of the confidence in our time. Naturally, it concerns the relations of patients and their relatives to the doctors, the organization of care for patients, and medicine in general.

The purpose of the research is to study the structure of qualities of a doctor, which inspire confidence in the real and potential patients depending on their age and the interaction of such psychological characteristics as reflection, alexithymia and empathy. The studied literature showed that the research of the interaction of these qualities to solve the goal by other authors was not considered.

Psychological tests were used to accomplish the goal and realization of the tasks: Toronto alexithimic scale, a method for determining the general reflection index by A. V. Karpov, a methodology for studying the indicators of empathy by I. M. Yusupov, test of the trust to doctor by A. V. Kustov. From the methods of statistical processing of the obtained results, the traditional methods were used to reveal the significance of differences between the compared groups, the correlation analysis between individual personality qualities and properties.

Respondents of different ages took part in the study, since it was assumed that age is one of the conditions for building trust to a doctor. The respondents represented three standard age groups, each of which consisted of 40 people. In the group of youngsters, the average age was 20.7, in people of mature age – 42.3, in the elderly – 60.5 years.

The study showed that the mechanisms of reflection and alexithymia from the standpoint of the continuum principle should be considered as “two sides of the same coin”. This means that the higher the level of reflection, the weaker the complex of alexithymia, and vice versa. It is found that reflection is a developing state. It is noted that the preference of certain qualities of the doctor depends on the age of the patients, on their ability to reflection and the level of alexithymia. Individuals with a

high level of reflection appreciate the qualities of a doctor that are inherent in this group of respondents (the propensity for active dialogue with oneself, the ability to control one's thoughts, feelings, the ability to control one's own behavior, etc.).

The work is presented on 17 pages, it includes 6 figures and tables and it also includes 24 publications on the topic under study.

Keywords: trust, empathy, reflection, alexithymia, confident-quality.

Corresponding author: arkkustov@gmail.com

Резюме

А. В. Кустов,
А. М. Чекмарьова,
*Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007*

СТРУКТУРА ЯКОСТЕЙ ЛІКАРЯ, ЩО ВИКЛИКАЮТЬ ДОВІРУ

Довіра є універсальним соціально-психологічним процесом, який бере участь у формуванні широкого спектру відносин особистості до цінностей навколишнього світу. Ця тема має глибоке універсальне значення в зв'язку з тотальною багаторівневою кризою довіри в наш час. Звичайно, вона стосується відносин пацієнтів та їхніх родичів до лікарів, організації допомоги хворим, до медицини в цілому.

Метою дослідження є вивчення структури якостей лікаря, які викликають довіру у реальних і потенційних пацієнтів. Для вирішення мети і реалізації завдань були використані психологічні тести: Торонтська алекситимічна шкала, методика визначення загального показника рефлексії А. В. Карпова, методика дослідження показників емпатії І. М. Юсупова, тест дослідження довіри до лікаря А. В. Кустова.

У дослідженні брали участь респонденти різного віку, так як передбачалося, що вік є одним з умов формування довіри до лікаря. Дослідження показало, що механізми рефлексії та алекситимії з позиції принципу континууму слід розглядати як «дві сторони однієї медалі». Це означає, що чим вище рівень рефлексії, тим слабкіше комплекс алекситимії, і навпаки. Відзначено, що переваги деяких якостей лікаря залежать від віку пацієнтів, їхньої здатності до рефлексії та рівня алекситимії. Особистості з високим рівнем рефлексії цінують ті якості лікаря, які притаманні даній групі респондентів (схильність до активного діалогу з собою, здатність контролювати свої думки, почуття, вміння керувати власною поведінкою і т.д.).

Ключові слова: довіра, емпатія, рефлексія, алекситимія, конфідент-якості.

Резюме

А. В. Кустов,
А. М. Чекмарёва,
*Сумский государственный университет,
ул. Римского-Корсакова,
2, г. Сумы, Украина, 40007*

СТРУКТУРА КАЧЕСТВ ВРАЧА, ВЫЗЫВАЮЩИХ ДОВЕРИЕ

Доверие является универсальным социально-психологическим процессом, который участвует в формировании широкого спектра отношений личности к ценностям окружающего мира. Эта тема имеет глубокое универсальное значение в связи с тотальным многоуровневой кризисом доверия в наше время. Конечно, она касается отношений пациентов и их родственников к врачам, организации помощи больным, в медицине в целом.

Целью исследования является изучение структуры качеств врача, которые вызывают доверие у реальных и потенциальных пациентов. Для решения цели и реализации задач были использованы психологические тесты: Торонтская алекситимическая шкала, методика определения общего показателя рефлексии А. В. Карпова,

методика исследования показателей эмпатии И. М. Юсупова, тест исследования доверия к врачу А. В. Кустова.

В исследовании участвовали респонденты всех возрастов, так как предусматривалось, что возраст является одним из условий формирования доверия к врачу. Исследования показало, что механизмы рефлексии и алекситимии с позиции принципа континуума следует рассматривать как «две стороны одной медали». Это означает, что чем выше уровень рефлексии, тем слабее комплекс алекситимии, и наоборот. Отмечено, что преимущества некоторых качеств врача зависят от возраста пациентов, их способности к рефлексии и уровня алекситимии. Личности с высоким уровнем рефлексии ценят те качества врача, которые присущи данной группе респондентов (склонность к активному диалогу с собой, способность контролировать свои мысли, чувства, умение руководить собственным поведением и т.д.).

Ключевые слова: доверие, эмпатия, рефлексия, алекситимия, конфиденгент-качества.

Автор, відповідальний за листування: arkkustov@gmail.com

Вступление

Проблемы доверия и веры стали более активно изучаться в последние тридцать лет. Решаются эти вопросы, как правило, раздельно, хотя даже семантика понятий указывает на их родство. Доверие отражает широкий спектр отношений личности к ценностям макро- и микросоциального уровня. Ценности макросоциального уровня в массовой и индивидуальной психике представлены фактами исторических событий, биографиями известных личностей, политическими и мировоззренческими концепциями и системами. Доверие на микросоциальном уровне выражается в вере индивида в надежность семейно-супружеских, детско-родительских, дружеских, любовных, производственных, профессиональных и прочих отношений. Ценность социальных отношений, их признание и принятие, либо отрицание и нивелирование зависит от степени доверия к партнеру, коллективу, предлагаемым концепциям, общественным и государственным учреждениям и организациям. Таким образом, доверие можно считать индикатором и одновременно триггером (спусковым крючком) интерперсональных отношений. При этом качественные характеристики переживаний доверия будут зависеть от того, какую социальную роль выполняет та или иная личность или общность людей, являясь носителями определенных отношений. Например, доверие к врачу и к политику, ученому, сантехнику или представителям власти будет зависеть не только от их общих социальных и личностных

характеристик, а также от оценки набора тех качеств, которые требуются для успешного осуществления специфической деятельности, позволяющей эффективно реализовывать соответствующие формы ролевого поведения [2; 5; 6; 11; 16; 18; 19; 20; 21; 23]. Тема эта, несомненно, актуальна, особенно в наше время, когда можно говорить о тотальном многоуровневом кризисе доверия, касающемся не только отношений пациентов и их родственников к врачам, медицине в целом и к организации помощи больным. Тем более, что этот вопрос в психологических исследованиях в такой конфигурации корреляций практически не изучался.

Цель. В исследовании была поставлена задача изучить структуру и спектр доминирующих конфиденгент-качеств (от лат. *confidence* – доверие), – качеств, вызывающих доверие, у врачей глазами потенциальных и реальных пациентов в зависимости от возраста респондентов и активности у них таких психологических характеристик, как рефлексия и алекситимия. Природу механизмов рефлексии и алекситимии до сих пор рассматривают отдельно, однако мы предполагаем, что это явления одного порядка, в том числе при формировании отношений индивида к ценностям через «фильтр доверия» к ним. Таким образом, исследование включало в себя два этапа: определение у респондентов величины показателей рефлексии, алекситимии и эмпатии и влияния их соотношения на предпочтение и выбор тех или иных конфиденгент – качеств у врачей.

Методы исследования. Для решения поставленной цели и задач, необходимых для их реализации, использовались следующие психологические тесты: Торонтская алекситимическая шкала, позволяющая определить алекситимический потенциал респондентов; методика определения рефлексии А.В. Карпова, фиксирующая уровень общего показателя рефлексии [13]; методика исследования показателей эмпатии И. М. Юсупова, которую мы использовали для того, чтобы проверить гипотезу о том, что рефлексия является обязательным условием активности и векторных характеристик механизма эмпатии, т.к. предполагается, что высокие показатели рефлексии должны положительно коррелировать с показателями эмпатии, и наоборот [23]; тест исследования доверия к врачу, предложенный А. В. Кустовым. Данный тест дает возможность оценить четыре группы качеств на основе альтернативного выбора и выразить предпочтительное отношение к качествам, которые могут быть либо взаимно исключаемыми, либо более или менее значимыми. Респондент по пятибалльной шкале должен оценить некоторые утверждения (например, «Общительный врач быстро устраняет барьеры в контактах с больными. С ним легко» или «Замкнутый доктор надежнее, чем общительный. Он сдержанный и не лезет в душу»). Или «Чувство юмора – это оружие врача, с помощью которого он берет в плен своих пациентов» и «Юмор, шутливость не украшают серьезного врача. В его работе часто бывает не до смеха» и т.д. Респонденты оценивали у врачей качества четырех групп: профессиональных, моральных, психологических и габитуальных, где внимание фиксировалось на характеристиках их внешности. Оценка каждого из качеств (их было с альтернативными вариантами 40) производилась по пятибалльной шкале.

Материал исследования. В исследовании принимали участие 120 респондентов разного возраста, так как предполагалось, что возраст также является одним из условий формирования доверия к врачу. Участники исследования представляли три стандартные возрастные группы, каждая из которых состояла из 40 человек. В группе молодых (в основном студентов университета) средний возраст составлял 20,7, у людей зрелого возраста – 42,3, у пожилых – 60,5 лет. Из методов статистической обработки полученных результатов использовались метод выявления достоверных различий Стьюдента и корреляционный анализ по Пирсону. В материале статьи

анализировались только те факты и закономерности, которые подтверждались показателями, свидетельствующими о достоверности различий между сравниваемыми группами.

Прежде, чем оценить полученные результаты, следует кратко разъяснить ключевые понятия, которые отражают различные процессы, состояния, механизмы и характеристики личности, которые находились в поле нашего исследования и являются материалом анализа. Оценив их соотношение у респондентов разного возраста можно будет лучше понять психику больного человека, его предпочтения в оценках и отношениях к врачу, что позволит дать более дифференцированные рекомендации, касающиеся проблем рационального общения и решения вопросов контроля над формированием адекватных форм комплаенса [3; 4].

Рефлексия – процесс фиксации в сознании субъекта своего внутреннего, внешнего (социального) и трансцендентального (надличностного) миров в форме переживаний, образов, мыслей. Это система слежения за своими внутренними состояниями, «мышление о мышлении» с возможностью контроля над ними. В свое время И. П. Павлов метафорически так описал этот процесс: «Если бы можно было видеть сквозь черепную крышку, и если бы место больших полушарий с оптимальной возбудимостью светилось, то мы увидели бы на думающем сознательном человеке, как по его большим полушариям передвигается постоянно изменяющееся в форме и величине причудливо – неправильных очертаний светлое пятно, окруженное на всем остальном пространстве полушарий более или менее значительной тенью». Различные подходы к пониманию природы рефлексии отражены на рис.1.

Алекситимия – ситуационно возникающее состояние или устойчивая личностная характеристика, в основе которых лежит дефицит когнитивных функций и искажение процессов самосознания. Существует две основные теории, объясняющие формирование алекситимии. Одна из них делает акцент на диффузном поражении головного мозга в раннем возрасте, согласно другой концепции, алекситимия – следствие дезадаптирующего воспитания по типу эмоциональной депривации [1; 7; 9; 24]. На рис. 2 отражены основные характеристики алекситимии, которые проявляются в различных формах искажений психической деятельности, преимущественно в когнитивной и личностной сферах.

Характеристики видов рефлексии	Функции рефлексии и ее связь с другими психическими процессами
<i>Сферы охвата рефлексией</i> <i>Интрорефлексия</i> – внутренний мир. <i>Экстрарефлексия</i> – внешний мир. <i>Трансцендентальная рефлексия</i> – духовный мир. <i>Временной вектор рефлексии</i> <i>Ретрорефлексия</i> – фиксация в сознании событий прошлого. <i>Ситуативная рефлексия</i> – фиксация на фактах и событиях настоящего времени. <i>Проспективная рефлексия</i> – рефлексия на событиях, которые личность локализует в будущем. <i>Зоны и объекты фиксации</i> <i>Психическая сфера</i> – ощущения, чувства, переживания, образы, мысли, процессы мотивации, предикторы экспрессивного поведения. <i>Физическая сфера</i> – телесные процессы, восприятия тела, признаки физического здоровья и сексуальности.	<i>Функции рефлексии</i> • Актуализация и стимуляция процессов самосознания и самопознания; • Обеспечение аутокоммуникации и внутреннего диалога; • Формирования Я, накопление внутреннего опыта; • Произвольное управление процессами саморегуляции и самоконтроля. <i>Связь рефлексии с другими психическими процессами</i> <i>Когнитивной сферы</i> – вниманием, мышлением, воображением, памятью. <i>Характеристиками личности</i> – системой ценности, комплексом отношений, самосознанием, чертами характера, функциями самоконтроля, механизмами психологической защиты и компенсации.

Рисунок 1 – Систематика рефлексии

Изучив достаточно большой объем литературы, касающегося вопросов природы доверия, данные, отражающие результаты эксперимен-

тально – психологических исследований в рамках этой тематики, мы пришли к следующим умозаключениям.

Сферы психической деятельности	Основные формы психических искажений
Эмоционально-когнитивная	- Ослабление способности к осознанию собственных ощущений (болей, жажды, голода, усталости, пр.), переживаний (раздражительности, тревоги, страха, радости, чувств как следствие отражения отношений), мыслей, образов, продуктов воображения, Затруднения их вербализации и дифференциации. - Искажения мышления из – за дефицита эмоционально-образного сопровождения суждений, умозаключений, неспособности понимать юмор. Характерны операторский, формальный, канцелярский стиль изложения материала. Ослаблена функция самоанализа. - Слабость развития способности к фантазированию и реализации антиципационной (прогностической) функции мышления, неумение моделировать события будущего, фиксировать внимание на событиях прошлого.
Личностная	- Отсутствие четкого ранжирования и дифференциации в системе ценностных ориентаций, сужение спектра актуальных целей. - Размытие границ «Я» из-за дефицита активности процессов самовосприятия и самопознания, неспособность из-за этого осознавать материал собственных комплексов. - Слабая способность к накоплению жизненного опыта. - Затруднения общения из-за слабо развитого умения оценивать экспрессивные признаки поведения людей и ориентация на вербальное содержание информации. - Зависимость принятия решений от советов и оценок близких и окружающих людей, повышенный уровень внушаемости и зависимости, склонность к подчинению.

Рисунок 2 – Психические искажения при алекситимии

Доверие и вера – понятия близкие. Доверию можно дать следующее короткое обобщающее определение. Это вера личности, сообщества или общества в целом в надежность функционирования определенных качеств ценностного объекта. В оценке окружающих людей признаками их надежности являются моральные качества (честность, правдивость, верность, ответственность по отношению к своим семейно – супружеским, родительским, гражданским и прочим, предписанным различными видами долга, обязанностям), а также профессиональные характеристики, свидетельствующие о высоком уровне мастерства и умений. Эту форму доверия можно назвать экстернальной, поскольку она основана на оценке надежности качеств и характеристик внешних объектов (окружающих людей, предлагаемых услуг, концепций, касающихся любой тематики и пр.). Интернальная форма доверия основана на оценке субъектом надежности собственных качеств, уверенности в них, фактически – вере в свою правоту. Если личность лишена сомнений относительно собственной оценки значимости объектов, их достоверности, реальности, признании целесообразности принимаемых решений – значит индивид доверяет себе, т.к. считает себя правым [8; 14; 15].

Доверие, являющееся основой формирования комплексов отношений и мотивации личности, выполняет ряд функций, которые мы схематически представили на рис. 3 и кратко описали ниже.

	Консолидирующая	
Информационная	Адаптивная	Прогностическая
	Антибарьерная	

Рисунок 3 – Основные функции доверия

Информационная функция – облегчает процессы обмена информации между субъектом и объектом общения. Чем выше уровень доверия, тем больше информации они сообщают друг другу.

Прогностическая функция – облегчает процессы предвидения поведения партнеров в отдаленном и ближайшем будущем, усиливает антиципационный потенциал личности.

Консолидирующая функция – регламентирует общение, развивает и укрепляет отношения

между людьми, активизирует стремление к сотрудничеству, взаимопониманию и солидарности.

Антибарьерная функция – устраняет недоверчивость, обидчивость, враждебность, подозрительность. Стимулирует активность процессов рефлексии и эмпатии, регулирует общение на более глубоких и тонких уровнях.

Адаптивная функция – повышает уверенность в себе, собственной компетентности, умении располагать людей и вызывать доверие.

Эмпатия, как способность личности к когнитивно – эмоциональному резонированию (со пониманию, сопереживанию и сочувствию) с другими людьми, является одним из важнейших условий эффективного познания их намерений, чувств, мыслей, способности формированию продуктивных форм взаимодействия. При эмпатии вектор сознания направлен на внешний мир, что позволяет индивиду фиксировать мысли, переживания, убеждения, оценивать мотивы поведения, личностные качества другого человека. Как показывают исследования, способность индивида к эмпатии с одной стороны является статической характеристикой личности, с другой – зависит от отношения к объекту, эмоциональной близости, расположения к нему, зависимости от него. Безразличное или враждебное отношение к объекту снижает интенсивность эмпатии, что в свою очередь приводит к искажению суждений субъекта о намерениях, поступках, взглядах других людей [10; 17; 22]. Как всякое интегрированное качество или свойство, эмпатия имеет разные уровни активности.

Людам с высоким уровнем эмпатии свойственны подвижные и дифференцированные реакции на переживания других людей, способность легко проникать в их внутренний мир, тонкое чувствование проблем, желаний, понимание чужих мыслей. В общении они проявляют деликатность, тактичность, чуткость, стремятся избегать ситуаций, которые могли бы обидеть и унижить собеседника. Им свойственны толерантное отношение к слабостям других, умение их прощать.

Средний уровень эмпатии проявляется в неустойчивой способности понимать причины чувств, переживаний других людей. В общении с другими людьми при таком уровне эмпатии индивид фиксирует свое внимание чаще на содержании вербальных сообщений собеседника, чем на их эмоциональный подтекст. Иногда он может проявить бестактность, обидеть других

людей, но позднее осознает свой промах, переживает такие ситуации, извиняясь и испытывая чувства стыда или вины.

Низкий уровень эмпатии сопровождается слабой способностью к сопереживанию и сочувствию, равнодушию к трудностям и дискомфортным переживаниям близких и друзей.

В предложенном авторском тесте респонденты оценивали выделенные на рис. 4 качества

врача по пятибалльной системе. Их описания подавались в двух основных формах, где испытуемому предлагалось оценить гипотетически позитивное качество и его альтернативный вариант, всего – 40 вариантов ответов. Таким образом, имелась возможность оценить предпочтения респондентов в выборе тех качеств, которые в большей степени импонируют пациентам и вызывают доверие к деятельности врача.

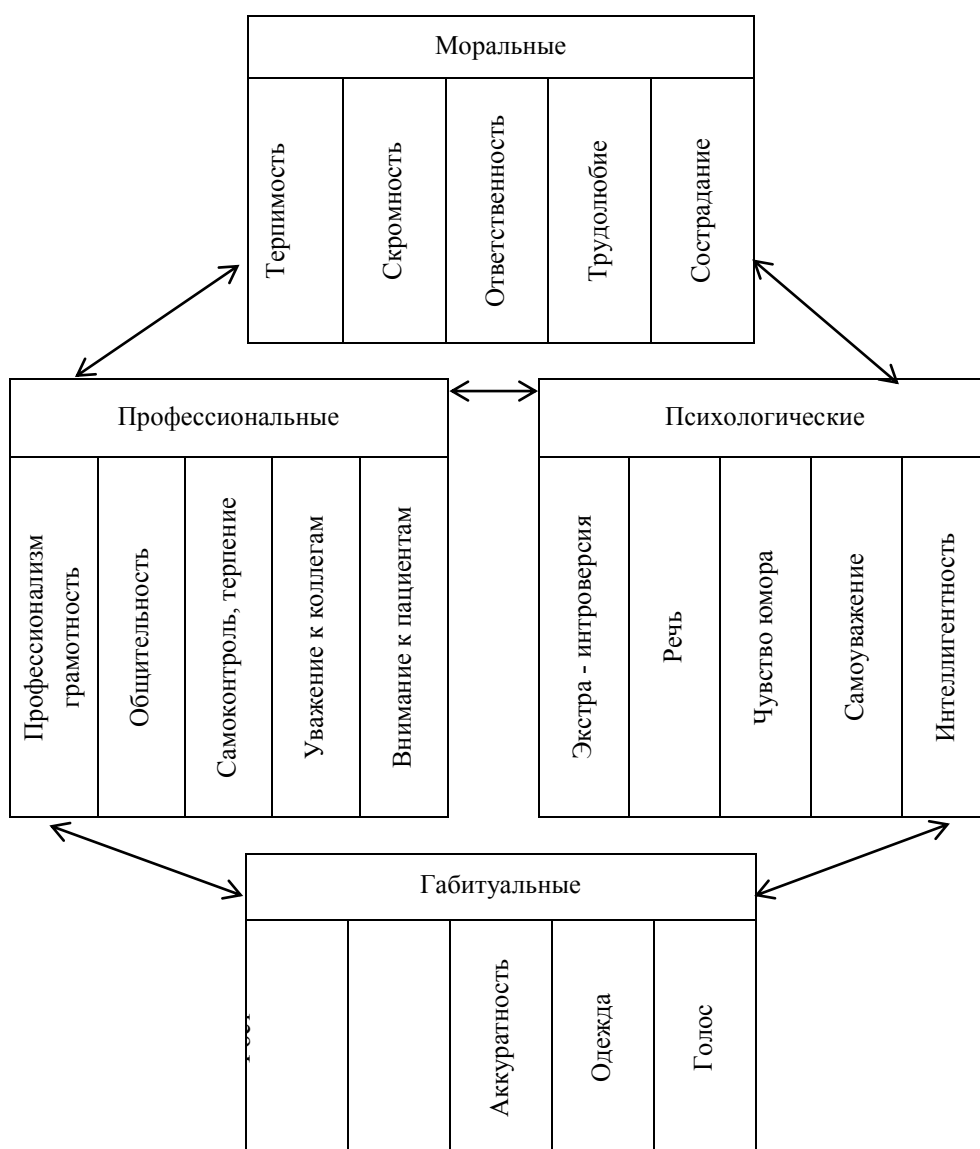


Рисунок 4 – Структура качеств, вызывающих доверие к врачу

Обсуждение полученных результатов. Вначале остановимся на анализе рефлексии и алекситимии в зависимости от величины их общих показателей. Затем рассмотрим характеристики данных показателей в зависимости от возраста

респондентов и проанализируем причины их динамических изменений. Связь показателей рефлексии, алекситимии и эмпатии рассмотрим в последнюю очередь, учитывая спорность полученных результатов.

Таблица 1 – Показатели уровней рефлексии, эмпатии и алекситимии (n = 120)

Уровень	Показатели результатов исследования в абс. цифрах и в %					
	Рефлексия		Эмпатия		Алекситимия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокий	18	11,5	38	30,7	40	32,6
Средний	64	57,7	74	63,5	32	25,0
Низкий	38	30,8	10	5,8	48	42,4

Таблица 2 – Показатели уровней рефлексии, эмпатии и алекситимии в % в зависимости от возраста респондентов

Уровень	Показатели результатов исследования в % (n = 120)								
	Рефлексия			Эмпатия			Алекситимия		
	Возраст респондентов								
	мол.	зрел.	пож.	мол.	зрел.	пож.	мол.	зрел.	пож.
Высокий	1,9	3,8	5,7	15,3	11,5	3,8	7,7	19,2	11,5
Средний	19,2	26,9	11,5	19,2	26,9	17,3	11,5	9,6	9,6
Низкий	17,3	7,7	5,8	3,8	1,9	2,0	19,2	9,6	17,3

Любой динамический процесс может иметь разный уровень активности, а его характеристики зависят от комплекса причин. Процесс рефлексии, базовый механизм сознания и самосознания (характеристики см. на рис. 1), обеспечивает фиксацию и переработку информации, происходящем во внешнем и внутреннем поле личности и, в случае ее рассогласования в связи с фиксируемым в сознании несоответствий или противоречий, возникают сигналы диссонансных переживаний, которые передаются в аппарат, осуществляющий функции контроля и самоконтроля. И далее – к процессам реализации когнитивной деятельности, где происходит коррекция диссонирующих концептов и поддерживается необходимый уровень регуляторно – адаптивной деятельности. Активность рефлексии может быть усиленной (гиперрефлексия) и ослабленной (гипо- или арефлексия).

Алекситимия – понятие, которое возникло более сорока лет назад в рамках психоанализа и психотерапии и подразумевает комплекс искажений в когнитивной и личностной сферах людей (рис. 2) и часто встречается у пациентов, страдающих психосоматическими и невротическими расстройствами. В научных исследованиях понятия рефлексия и алекситимия практически не рассматриваются как явления одного порядка, хотя состояния, возникающие при гипо-

рефлексии, напоминают переживания и характеристики когнитивно-личностной сферы алекситимиков. В связи с этим мы решили проверить возможность такой взаимосвязи, хотя основная цель исследования касалась другой темы.

Анализ результатов исследования (таблицы 1, 2) показывает, что высокий уровень рефлексии отмечается у 11,5 % респондентов, низкий у 30,8 %, т.е. почти у трети обследуемых. Большая часть респондентов (57,7 %) – это люди со средними показателями рефлексии. Выявлено также повышение высокого уровня рефлексии в зависимости от возраста (у молодых – 1,9 %, зрелых людей – 3,8 %, у пожилых – 5,7 %), что свидетельствует о том, что функции рефлексии с возрастом дифференцируются и совершенствуются. У зрелых людей показатели высокого уровня рефлексии встречаются достоверно чаще, чем у молодых ($t = 3,37$, $p < 0,01$). В то же время между зрелыми и пожилыми людьми по показателю высокого уровня рефлексии достоверных различий не выявлено.

Респондентов с высоким показателем алекситимии в нашей выборке было 32,6 %, средний уровень отмечался у 25,0 % и низкий уровень у 43,4 % человек. Таким образом, число респондентов с высоким и средним уровнем алекситимии в нашей выборке составляет 57,6 %. Из литературных источников известен факт о том, что

в 1991 году в Финляндии при проведении широкого популяционного исследования был выявлен достаточно широкий контингент взрослого населения (20 % со средними и 5 % с высокими показателями, всего 25 %), у которых выявлен феномен функционального искажения когнитивно-личностной активности в форме алекситимии [7]. В результате проведенного нами исследования выявлен настораживающий факт генерализации синдрома «упрощения психики» среди населения, однако, с другой стороны, показатели алекситимии, возможно, могут быть другими, если исследование провести в большей популяционной выборке. О чем свидетельствуют полученные результаты? О том, что респонденты и они же потенциальные и реальные пациенты, в силу своего ролевого поведения оценивающие деятельность врача, нередко не обладают способностью быть объективными. Напомним, что для человека с комплексом качеств алекситимии характерны слабая способность к осознанию и дифференцированной вербализации ощущений, переживаний, мыслей, намерений, мотивов как собственной личности, так и других людей. Они не способны заглядывать в ближайшее и отдаленное будущее, часто «плывут по течению», обращая внимание только на текущие события и факты. Их мышление проявляется в неточности описаний своих и чужих переживаний, неумении понимать смешное, слабой способности опираться на собственные фантазии и чувства. В то же время при использовании корреляционного анализа было выяснено, что между показателями высокого уровня рефлексии и алекситимией имеется обратная, умеренная по силе корреляционная зависимость ($r = -0,52$), что свидетельствует о функциональном родстве этих процессов. И, следовательно, их совместное изучение при решении разных задач является целесообразным и полезным.

Когда планировалось проведение данного исследования, предполагалось, что такие явления, как рефлексия, алекситимия и эмпатия — это процессы и механизмы одного порядка, близкие, по сути. Алекситимия представляет собой инверсионную форму рефлексии, а эмпатия, как предполагалось, тоже невозможна без рефлексии. Таким образом, рефлексия, считали мы, является базовым элементом этих важных психологических феноменов. И если о взаимосвязи рефлексии и алекситимии можно говорить уверенней, то между рефлексией и эмпатией установить прямые или косвенные взаимосвязи

не удалось. Тем не менее, выяснено, что высокий уровень эмпатии (таблицы 1, 2) представлен у 30,7 %, средний — у 63,5 % и низкий — 5,8 % респондентов. Высокий уровень эмпатии чаще встречается у молодых (15,35 %) людей и далее снижается у зрелых респондентов (11,5 %) и людей пожилого возраста (3,5 %). Это, с нашей точки зрения можно объяснить следующим образом. Снижение высокого уровня эмпатии в зависимости от возраста респондентов может быть вызвано их более трезвой оценкой поведения других людей. С возрастом накапливается и дифференцируется жизненный опыт человека, тормозятся тенденции к идеализации отношений, в ловушку которой часто попадают молодые люди, индивид более осознанно контролирует процессы общения и идентификации с объектами, что является обязательным условием возникновения эмпатии. Другими словами, эмпатия, с нашей точки зрения, — это не самостоятельный процесс, обеспечивающий успешность и продуктивность общения, а следствие интеграции механизмов рефлексии и идентификации, которые у разных людей могут иметь различные характеристики. Комплексы функциональной активности рефлексии и идентификации определяют ситуативные или устойчивые картины характеристик эмпатии у индивида.

Далее кратко изложен материал, отражающий отношение к различным качествам врачей в зависимости от возраста респондентов и соотношения у них показателей активности рефлексии и алекситимии.

Отношение к профессиональным качествам врачей. В выборе между показателями профессиональной грамотности и умения врача располагать пациента к себе мнение респондентов разделилось в зависимости от возраста. Молодые и зрелые пациенты отдавали предпочтение такому качеству как профессиональная грамотность, пожилые свой выбор сделали в пользу умения врача общаться и располагать к себе, что продиктовано их потребностью в защите и теплых эмоциональных отношениях.

При выяснении того, что предпочтительней, уважение к коллегам или, исходя из реалий жизни, «конкурентные отношения, сдержанность в общении с коллегами», выбор молодых был однозначным и категоричным — надо уважать коллег. В ответах респондентов зрелого и пожилого возраста разницы в выборе не было.

Выбор между вниманием к пациентам и профессиональной подготовкой врача во всех

группах респондентов был сделан в пользу первого качества. Оказывается, внимание врача для больных важнее.

Отношение к моральным качествам. В оценке диады, где нужно отдать предпочтение либо терпимости в поведении врача, либо независимости и непримиримости к ошибкам коллег, респонденты всех групп отдали предпочтение способности врача быть терпимым по отношению к коллегам и своим пациентам. Достоверность различий в этом выборе была достаточно высокой (и достигало во всех группах до 2,26–2,37 при $p < 0,05$).

Выбор между скромностью врача и тенденцией не скрывать свои достоинства респондентами всех групп был сделан в пользу скромности. Интересно, что в выборе таких качеств как сострадание и решительность, рациональность действий врача, какому – либо качеству предпочтение не было сделано, поскольку они не могут быть взаимоисключаемыми. Ответственность – качество, однозначно позитивно воспринимаемое во всех группах респондентов. Выбор между трудолюбием и общей характеристикой «хороший человек», применительно к врачу, респонденты делают в пользу трудолюбия.

Отношение к психологическим качествам врачей. Проведенное исследование показывает, что респонденты всех возрастных групп и особенно лица пожилого возраста отдают предпочтение врачам, умеющим общаться (во всех группах показатель достоверности различий (t) составлял около 3,33 при $p < 0,001$). Замкнутость, сдержанность врача, проявляющиеся в общении, нивелировались. Позитивно оценивалось поведение тех врачей, которые обладают чувством достоинства. Несмотря на то, что такое качество, как достоинство некоторыми людьми воспринимается как высокомерие и гонор, группой наших респондентов оно воспринималось адекватно и особенно приветствовалось молодыми людьми.

Выводы

Анализ соотношения механизмов рефлексии и алекситимии, которые следует рассматривать с позиции принципа континуума, показывает, что лежащие в их основе процессы, – «две стороны одной медали». Это означает, что чем выше уровень активности рефлексии, тем слабее функциональный комплекс алекситимии, и наоборот. На это указывает показатель

Во всех возрастных группах отмечается позитивное отношение к речи врача, его умению лаконично, доступно и понятно объяснять необходимую больному информацию. Так же позитивно воспринимается способность врача отнестись к возникающим проблемам с чувством юмора и использовать его в общении с пациентом. Активная, решительная, жесткая манера поведения врачей, которым кажется, что такая форма самовыражения украшает их и внушает уважение, больными не одобряется. Они отдают предпочтение интеллигентности врача, его склонности к мягкому, вежливому и корректному стилю общения.

Отношение к габитуальным качествам врачей. Оценка этого компонента, как оказалось, свидетельствовала о недостаточной значимости для респондентов, участвующих в исследовании. Выяснено, что внешние характеристики врача (рост, телосложение, голос) у респондентов молодого и зрелого возраста практического значения не имеют. В то же время пожилые люди отдают предпочтение врачам невысокого роста по сравнению с их высокими коллегами. С нашей точки зрения для этого существует несколько причин. Для людей молодого и зрелого возраста общение с врачами – в целом редкое обстоятельство, поэтому в их опыте внешние характеристики врача не имеет особого значения. Важными для них являются те качества, которые влияют на профессионализм и знания. У пожилых людей запросы к общению выше, чем у молодых, отсюда их повышенная чувствительность к внешним характеристикам, которые могут символически отражать внутреннюю суть человека. Предпочтение врачей невысокого роста, возможно, продиктовано избеганием общения с агрессивными людьми, т.к. люди невысокого роста воспринимаются ими как более доброжелательные и мягкие.

обратной корреляции ($r = -0,52$) между этими показателями и приблизительно одинаковое количество респондентов, у которых отмечается низкий уровень рефлексии (30,8 %) и высокий уровень алекситимии (32,6 %). Это может свидетельствовать о том, что алекситимия является результатом дефицита функциональной активности рефлексии. И поэтому в дальнейшем эти процессы необходимо изучать не изолированно, как это происходит до настоящего времени, а

как континуумный комплекс, требующий сопоставлять знания, накопленные при изучении как рефлексии, так и алекситимии. Исследование природы этих процессов через призму принципа единства противоположностей или континуума функциональных соотношений может помочь сдвинуть изучение той и другой проблемы с мертвой точки.

Рефлексия является динамически развивающимся состоянием, которое с возрастом оказывает благоприятное влияние на накопление когнитивного опыта и развитие личности, т.к. позволяет индивиду более осознанно и дифференцировано изучать свой внутренний мир. Высокий уровень рефлексии встречается у ограниченного количества респондентов (в нашем исследовании у 11,5 %), а проблема алекситимии актуальна в той или иной мере у половины респондентов, что ограничивает у них возможности осуществления самопознания, самоанализа, накопления жизненного опыта. И не исключено, что эта проблема будет представлена более масштабно в других социальных группах, т.к. в нашем исследовании принимали участие в основном студенты, их знакомые и родственники. Широкое распространение лиц с низким уровнем рефлексии и высоким уровнем алекситимии можно считать одним из условий маргинализации общества, т.к. алекситимия является одной из причин психического и морального недоразвития человека, а также условием возникновения и формирования психосоматических, невротических и личностных расстройств.

Было уточнено, что независимо от возраста большая часть респондентов отдает предпочтение таким психологическим качествам врачей, как умение общаться, вести себя в соответствии с чувством достоинства, доносить информацию в доступной и грамотной форме. Большинство пациентов ценит у врачей чувство юмора, интеллигентную манеру поведения, такие качества, как умение располагать людей, демонстрировать уважение к коллегам, терпимое отношение к ошибкам коллег, больных и их родственников. Ценятся и другие традиционно одобряемые качества, такие как: скромность и ответственное отношение к профессиональным обязанностям.

Наряду с этим было выяснено, что предпочтение тех или иных ценных качеств врача зависит от возраста пациента. Пожилые люди со свойственными для них потребностями в защите, опеке, внимании к их проблемам, придают

большое значение эмоциональному компоненту общения с врачом и ценят его умение располагать к себе окружающих людей. Их симпатия к врачам невысокого роста по сравнению с врачами высокого роста, видимо, продиктована теми же мотивами. Люди высокого роста подсознательно воспринимаются ими как доминирующие и авторитарные.

Для молодых людей с их максимализмом и склонностью при выборе ценностей ориентироваться на идеальные качества, более актуальным являются такие характеристики врачей, как достоинство, уважение к коллегам, внимание к пациентам, грамотность и профессионализм. Эмоциональная составляющая общения с врачом для них менее актуальна, чем в группе пожилых людей.

При сравнении отношений респондентов к тем или иным качествам врачей в зависимости от их способности к рефлексии выяснено следующее. Респонденты с высоким уровнем рефлексии по сравнению с их низко рефлексивными «коллегами» ($t = 3,31$, $p < 0,01$) в оценке профессиональных качеств врача отдают предпочтение «умению контролировать свои эмоции» и нивелируют оправдательную позицию, что «врач – тоже живой человек и может выражать чувства в разных формах». В оценке моральных качеств пациенты с высоким уровнем рефлексии по сравнению с низко рефлексивными ($t = 2,37$, $p < 0,05$) отдавали предпочтение врачу, поведение которого диктовалось чувством ответственности. В тоже время респонденты с низким уровнем рефлексии в выборе между такими характеристиками, как «увлеченность работой, старательность, трудолюбие врача» отдали предпочтение формальной фразе, предлагаемой в качестве альтернативной позиции: «уважение к врачу строится не на оценке того, трудолюбив он или нет, а на том, чтобы он был хорошим человеком» ($t = 2,32$, $p < 0,05$).

Сравнение выбора оценок психологических качеств врачей в группах высоко – и низко рефлексивных респондентов достоверных различий не выявило. Обнаружено также, что низко рефлексивные пациенты чаще обращают внимание на внешние (габитуальные) качества врачей – рост, телосложение, голос, пр.

Еще один обобщающий вывод, касающийся этой части нашего исследования. Исследование показало, что личности с высоким уровнем рефлексии, склонные к активному диалогу со своим «Я», способные к более легкой фиксации в

сознании собственных мыслей, переживаний, намерений, ощущений, умеющие контролировать чувства и эмоции, рационально управлять собственным поведением, ценят такие же способности у других, том числе в профессиональной деятельности врачей. Это подтверждает тезис о том, что наши предпочтения и симпатии

в общении основываются на законе ассортативности, поэтому часто близкими и понятными кажутся именно те люди, которые подобны нам психологически. Мы подсознательно доверяем им и этот же механизм порождает и укрепляет доверие окружающих к нам.

References (список литературы)

1. Alexander F. *Psihosomaticheskaja medicina. Principy i primeneniye* [Psychosomatic Medicine. Principles and application]. M.: Gerrus Publ, 2000. 273 p.
2. Antonenko IV. *Doverie: social'no – psihologicheskij fenomen* [Trust: socio-psychological phenomenon]. Sociumas, 2004. GUU. 320 p.
3. Bern Sh. *Gendernaja psihologija* [Gender Psychology]. M. Olma - press, 2011. 283 p.
4. Bodalev AA. *Vosprijatie i ponimanie cheloveka chelovekom* [Perception and understanding of human by human]. M.: Izd-vo MGU, 1982. 295 p.
5. Borisova AA. *Psihologicheskaja pronicatel'nost'* [Psychological insight]. Jaroslavl'. Izd-vo Ja GPU, 2009. 447 p.
6. Veselov UV. *Problema doverija // ekonomika i sociologija doverija* [Problem of trust/economics and sociology of trust]. Spb.: Sociol. ob–vo im. M. Kovalyevsky. 2004. pp. 5–155.
7. Garanjan IG, Holmogorova AB. *Koncepcija aleksitimii / Social'naja i klinicheskaja psihiatrija* [Conception of aleksitimii / Concept social and clinical Psychiatry]. M.: 2003. pp. 128–145.
8. Gerrres A. *Vera i neverie s tochki zrenija psihoanaliza* [Belief and disbelief from the point of view of psychoanalysis]. *Person Publ.* 1997; 1(1): 83-95.
9. Dotsenko El. *Psihologija manipuljacii: fenomeny, mehanizmy i zashhita* [Psychology manipulation: phenomena and mechanisms of protection]. M.: Che Ro Publ, 1997. 344 p.
10. Zhuravleva LA. *Svjaz' obshhitel'nosti lichnosti i doverija k ljudjam* [Connection sociability personality and confidence to ljudjam]. M., 2004. 245 p.
11. Zinchenko VP. *Psihologija doverija* [Psychology trust]. Samara: Samarskij gos. Ped. un-t, 2008. 112 p.
12. Kaneman D, Tverski A. *Racional'nyj vybor, cennosti i frejmy* [Rational choice, values and frames]. *Psihologicheskij zhurnal*, 2003; 24 (4): 31–42.
13. Karpov AV. *Refleksivnost' kak psihicheskoe svojstvo i metodika ee diagnostiki* [Reflexivity as a mental property and methods of diagnostics]. *Journal of psychology*, 2003; 24(5): 45-57.
14. Krogius NV. *Vzaimoobuslovlennost' poznaniya ljud'mi drug druga i samopoznanie v konfliktnoj situacii.* [Interconditionality of cognition in human beings to each other and self-knowledge in a conflict situation]. *Psychology of interpersonal cognition*. M.: Knowledge Publ, 1981. 231 p.
15. Kuprejchenko AB. *Psihologija doverija i nedoverija* [Psychology of trust and confidence]. M.: Izd-vo Institute of psychology of the RAS, 2008. 571 p.
16. Lebedev-Lyubimov AN. *Psihologija reklamy* [Psychology advertising]. Spb.: Piter Publ, 2013. 294 p.
17. Obozov NN. *Mezhlichnostnye otnoshenija* [Interpersonal relationships]. L.: LSU, 1979. 178 p.
18. Pereverzeva IA. *Problema doverija v sfere biznesa* [Problem of trust in business]. *Foreign psychology*, 2000; 12 (2): 84-93.
19. Seligman AM. *Problema doverija* [Problem of trust]. M: Idea-Press, 2002. 256 p.
20. Skripkina TP. *Psihologija doverija* [Psychology of trust]. M: tutorial: ed. Center "Academy", 2000. 264 p.
21. Sushkov IR. *Psihologija vzaimootnoshenij* [Psychology relationships]: Academic project, IP RAS, 1999. 448 p.
22. Shihirev PN. *Vzaimnoe doverie kak osnova delovoj jetiki // Doverie – kljuch k uspehu jekonomicheskikh reform* [Mutual trust as the basis of business ethics//trust is the key to the success of economic reforms

- (material the "round table"]. M.: Institute of Economics of the Russian Academy of Sciences, 1998. 208 p.
23. Shaw RB. *Kljuchi k doveriju v organizacii: Rezul'tativnost', porjadocnost', projavlenie zaboty* [Keys to trust in the Organization: Efficiency, integrity, caring]. M.: Case, 2000. 272 p.
24. Enciklopedija psihologicheskikh testov. Obshhenie, liderstvo, mezhlichnostnye otnoshenija. [Encyclopedia of psychological tests. Communication, leadership, interpersonal relations] M.: ООО "izdatel'stvo AST", 1997. 304 p.
25. Hoppe KD, Bogen IE. Alexitymia in twelve commisuomized patients. Psychoter., Psychosom. 1977. 28 (2): 148–153.
- (received 15.02.2019, published online 29.03.2019)**
- (одержано 15.02.2019, опубліковано 29.03.2019)**

ВІТАЄМО З ЮБІЛЕЄМ!



ДО 80-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ІЛЬІНОЇ НІНИ ІВАНІВНИ

Нещодавно відзначила свій славний ювілей доцент, гарний вчитель, чудовий лікар, талановитий науковець, дружина, мама, бабуса і просто вродлива та щира жінка Ніна Іванівна Ільїна.

Ніна Іванівна у 1962 році закінчила Івано-Франківський медичний інститут. З початку працювала акушером-гінекологом у медико-санітарній частині шахти 19-20 імені Т. Г. Шевченка Донецької області. З 1967 по 1978 роки обіймала посаду асистента кафедри мікробіології Целіноградського, а згодом Тернопільського медичних інститутів. У 1972 році блискуче за-

хистила дисертацію на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук «Вплив вітаміну В1 і мікроелементів на розвиток резистентності до антибіотиків у шигел Зонне» (науковий керівник Т. І. Іванова). З 1979 по 1995 роки працювала асистентом кафедри інфекційних хвороб Тернопільського медичного інституту. Починаючи з 1995 року, вся професійна діяльність Ніни Іванівни безпосередньо пов'язана з кафедрою інфекційних хвороб Сумського державного університету, у створенні, організації та станов-

ленні якої вона брала активну участь. У 1995 році їй присвоєно звання доцента.

Ніна Іванівна плідно поєднує лікарську, наукову та педагогічну роботу, має вищу кваліфікаційну категорію з інфекційних хвороб. «Лікар від Бога» – саме так про неї говорять не лише пацієнти, а й колеги, цінуючи професіоналізм та неодноразову безвідмовну допомогу в багатьох складних ситуаціях. Більше 50 років займається і вихованням молодого покоління лікарів – навчає лікарів, лікарів-інтернів та магістрів. Вона приклад досвідченого лікаря та обдарованого педагога.

Сферою наукових інтересів Н.І.Ільїної є вивчення патогенезу, діагностика, лікування та профілактика вірусних гепатитів, гострих кишкових інфекцій, бешихи та паразитозів.

Багаторічні дослідження знайшли відображення у більше ніж у 200 наукових працях, опублікованих у вітчизняних та зарубіжних виданнях, двох авторських свідоцтв на винахід. Н. І. Ільїна є співавтором національного підручника «Інфекційні хвороби» на трьох мовах, посібників «Діагностика, терапія інфекційних хвороб в умовах поліклініки», «Жовтяниці: діагностика, диференціальна діагностика», «Невідклад-

ні стани у клініці інфекційних хвороб», «Інфекційні хвороби: класифікація, схеми діагностики та лікування» (українською, російською та англійською мовами), а також ряду статей у фахових журналах, автор численних методичних рекомендацій. Результати наукових досліджень Н. І. Ільїної були представлені у вигляді доповідей на національних та міжнародних конференціях, присвячених проблемам інфектології.

Ніна Іванівна – активний член Асоціації інфекціоністів Сумщини, вона брала участь у роботі та впровадженні обласної програми «Антигепатит». За її участю регулярно проводяться цикли удосконалення лікарів з актуальних питань інфектології, цикли передатестаційної підготовки.

Н. І. Ільїна нагороджена медаллю «Ветеран праці», численними грамотами Асоціації інфекціоністів, медичного інституту.

Вона не тільки авторитетний лікар, вимогливий вчений та талановитий педагог, вона інтелігентна, чуйна, толерантна і щедра на допомогу людина. Прекрасні людські якості, високий професіоналізм і досвід, сумлінна самовіддана праця доцента Н. І. Ільїної є взірцем для молодого покоління.

Шановна наша, дорога Ніна Іванівна! Ми щиро вітаємо Вас з ювілеєм! Бажаємо Вам миру, міцного здоров'я, безмежного щастя, сімейного благополуччя, душевної рівноваги та життєвої енергії! Нехай Ваш досвід, знання та вміння завжди залишаються для нас прикладом і стимулом до праці та життя.

ГО «Асоціація інфекціоністів Сумщини»,
Кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією,
Сумська обласна інфекційна клінічна лікарня імені З. Й. Красовицького

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

E-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.05.2019. Формат 60x84/8

Папір офс. Друк офс.

Ум. друк. арк. 11,05. Обл.-вид. арк. 13,10.

Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.