

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

# ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

№ 1 (39) 2018

Ужгород – 2018

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

## ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

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

Редакційна колегія та редакційна рада журналу  
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

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

### Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Банадига Н.В. (Тернопіль), Болдижар О.О. (Ужгород), Gauchez Hugues (Франція), Гнатейко О.З. (Львів), Kishko A. (Словаччина), Костенко Є.Я. (Ужгород), Коренів М.М. (Харків), Кугай О.І. (Росія), Маляр В.А. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Переста Ю.Ю. (Ужгород), Русин В.І. (Ужгород), Сміян І.С. (Тернопіль), Sterankova Katarina (Словаччина), Strandvik Birgitta (Швеція)

### Члени редколегії

Александров О.Ю. (Ужгород), Беш Л.В. (Львів), Білак В.М. (Ужгород), Белей Г.М. (Ужгород), Ганич О.М. (Ужгород), Добрянський М.І. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Кішко Н.Ю. (Словаччина), Коссей Г.Б. (Ужгород), Коржинський Ю.С. (Львів), Курах. Д.Й. (Ужгород), Кучерук В.В. (Ужгород), Машика В.Ю. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород), Ткаченко С.К. (Львів), Юрцева А.П. (Івано-Франківськ)

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.  
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 24.05.2018 р., протокол № 5.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук  
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.  
Реєстрація поновлена наказом МОН України  
від 13.07.2015 р. № 747.

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

*Періодичність виходу – щоквартально*

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

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

Оформлення обкладинки – Томей К.А.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 25.05.2018 р.  
Зам. № 2040. Умов.друк.арк. 26,6. Тираж 500 прим. Гарнітура Cambria.

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

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

## PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

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

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

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

### Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Banadyha N.V. (Ternopil), Boldizhar A.A. (Uzhhorod), Gauchez Hugues (France), Hnateyko O.Z. (Lviv), Kishko A. (Slovakia), Kostenko Y.Y. (Uzhhorod), Korenev M.M. (Kharkiv), Kugay O.I. (Russia), Malyar V.A. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Peresta Yu.Yu. (Uzhhorod), Rusyn V.I. (Uzhhorod), Smiyan I.S. (Ternopil), Stepankova Katarina (Slovakia), Strandvik Birgitta (Sweden).

### Members of the Editorial Council

Alexandrov O.Yu. (Uzhhorod), Besh L.V. (Lviv), Bilak B.M. (Uzhhorod), Beley G.M. (Uzhhorod), Hanych O.M. (Uzhhorod), Dobryansky M.I. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kishko N.Yu. (Slovakia), Kossey G.B. (Uzhhorod), Korzhynskyy Y.S. (Lviv), Kurah D.Y. (Uzhhorod), Kucheruk V.V. (Uzhhorod), Mashika V.Yu. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Roshko I.G. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod), Tkachenko S.K. (Lviv), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk)

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.  
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»  
dated 24.05.2018, protocol № 5.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences  
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine  
№1-05/5 dated 18 November 2009

Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine  
№ 747 dated 13 July 2015

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

*Frequency – quarterly*

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

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

Cover design – Tomey K.A.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 25.05.2018.  
Order № 2040. Conditional Printing Sheets 500. Circulation 500 copy. Cambria headset

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

## АНОНС ПОДІЙ

---

---

**18-19 жовтня 2018 року в м. Ужгороді**

**відбудеться науково-практична міждисциплінарна міжнародна конференція  
«ЗАГАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ТА ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ  
ТА ЇЇ КОРЕКЦІЇ В АСПЕКТІ ХІРУРГІЧНОЇ, ПЕДІАТРИЧНОЇ  
ТА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЙ»**

***Організаторами конференції є:***

- Міністерство освіти і науки України;
- Міністерство охорони здоров'я України;
- Ужгородський національний університет, медичний факультет:
  - кафедра хірургічних хвороб;
  - кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб;
  - кафедра дитячих хвороб з дитячими інфекціями;
  - кафедра загальної хірургії;
  - кафедра онкології з курсом анестезіології та реанімації.
- Донецький національний медичний університет
- Департамент охорони здоров'я Закарпатської обласної державної адміністрації.

На конференцію запрошуються терапевти, гастроентерологи, педіатри, інфекціоністи, хірурги, судинні хірурги, онкологи, анестезіологи, патоморфологи, фізіологи.

Головними питаннями конференції будуть:

- міждисциплінарний підхід до лікування захворювань гепатопанкреатодуодено-біліарної зони, шлунково-кишкового тракту, заочеревинного простору, судин;
  - взаємозв'язок патології судин та патології внутрішніх органів;
  - анестезіологічний супровід та інтенсивна терапія при патології органів травного тракту та заочеревинного простору, захворюваннях судин.
- 
-



## ЗМІСТ

### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### Клінічна оцінка результатів лікування тромбозів у системі нижньої порожнистої вени

Попович Я.М. .... 7

#### Обґрунтування симптоматичної терапії у вагітних із доброякісною патологією шийки матки

Бисага Н.Ю., Корчинська О.О. .... 13

#### Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі

Бисага Н.Ю., Корчинська О.О. .... 15

#### Значення дефіциту вітаміну D у формуванні повторних епізодів бронхообструктивного синдрому у дітей раннього віку

Большот Ю.К., Годяцька К.К., Бордій Т.А. .... 17

#### Протосимптоми – дезінтегровані симптоми – метрична основа аналітичної медицини

Торохтін О.М. .... 28

#### Багатогранність клінічних ефектів, спричинених фармакологічними чинниками – опосередкований доказ конформаційної варіабельності активних сайтів рецепторів

Торохтін О.М., Різак Г.В. .... 36

#### Патогенетичні аспекти пізніх абортів у жінок із недеференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушень мікробіоценозу піхви

Маляр В.А., Маляр Вол.В., Цмур О.В., Маляр В.В. .... 42

#### Динамічне моделювання показників функції щитоподібної залози у дітей під впливом суплементації комплексом йоду з селеном

Горленко О.М., Пушкаш Л.Ю., Девіняк О.Т., Томей А.І., Студеняк В.М. .... 45

#### Вплив L-аргініну на стан мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу

Майданник В.Г., Шевченко Т.А., Корнійко Л.Ю., Гавриленко Ю.В. .... 54

#### Вплив препаратів есенціальних фосфоліпідів на функціональні показники у дітей з артеріальною гіпертензією

Горленко О.М., Сочка Н.В., Дебрецені О.В., Радовецька Г.В., Ленченко А.В., Александров О.Ю., Переста М.І., Брич В.В., Піріди В.Л. .... 61

#### Синдром професійного вигорання у медичних працівників м. Ужгород

Савка Ю.М., Сливка Я.І., Поляк-Митровка І.І., Райко О.Ю., Савка Г.С. .... 66

### РЕЦЕНЗІЯ

#### Рецензія на «Бібліографічний покажчик Новак Андрій (Ендре): до 167-ї річниці від дня народження та 150-річчя від заснування Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака» (автор – Н.С. Вакула)

Маляр В. .... 73

### МОРАЛЬНО-ЕТИЧНІ АСПЕКТИ

#### Роздуми про життя, безсмертя, вічність (пам'яті черниці Серафими (Дудаш))

Кубаш Н.В. .... 74



# CONTENT

## ORIGINAL STUDIES

### **Clinical estimation of results of thrombosis treatment in the inferior vena cava system**

*Popovych Ya.M.* ..... 7

### **Substantiation of symptomatic therapy in pregnant women with benign cervical pathology**

*Bysaha N.Y., Korchynska O.O.* ..... 13

### **Obstetric and perinatal complications in women with benign abnormal neck disease**

*Bysaha N.Y., Korchynska O.O.* ..... 15

### **The importance of vitamin D deficiency in the formation of recurrent episodes of broncho-obstructive syndrome in young children**

*Bolbot Ju.K., Godjacka K.K., Bordij T.A.* ..... 17

### **Protosymptoms – are disintegrated symptoms – metric base of analytical medicine**

*Torokhtin A.M.* ..... 28

### **Multiform clinical effects caused by pharmacological agents as an receptors active site conformation variability indirect evidence**

*Torokhtin A.M., Rizak G.V.* ..... 36

### **Pathogenetic and therapeutic aspects dysbiosis among pregnant women with connective tissue dysplasia**

*Maliar V.A., Maliar Vol.V., Tsmur O.V., Maliar V.V.* ..... 42

### **Dynamic modeling of the Thyroid gland function indicators in the children with Iodine Selenium complex using**

*Horlenko O.M., Pushkash L.Yu., Devyniak O.T., Tomey A.I., Studenyak V.M.* ..... 45

### **The effect of L-arginine on microcirculation in children with diabetes 1 type**

*Maidannyk V.G., Shevchenko T., Kornijko L., Gavrilenko Yu.* ..... 54

### **The essential phospholipids influence on functional parameters in children with Arterial Hypertension**

*Horlenko O.M., Sochka N.V., Debrecei O.V., Radovetskaya G.V., Lenchenko A.V., Aleksandrov O.Yu., Peresta M.I., Brych V.V., Piridi V.L.* ..... 61

### **The syndrome of professional burnout in medical employees of Uzhhorod town**

*Savka Yu. M., Slyvka Ya.I., Polyak-Mytrovka I.I., Rayko O.Yu., Savka G.S.* ..... 66

## REVIEW

### **Review of "Novak Andrey (Andrew) Bibliographic Indicator: dedicated to the 167th birthday anniversary and the 150th foundation anniversary of the Zakarpattya Regional Clinical Hospital named after Andrew Novak" (author – N.S. Vakula)**

*Malyar V.A.* ..... 73

## MORAL AND ETHICAL ASPECTS

### **Reflections about the life, immortality, eternity (devoted to the memory of the nuns of Seraphim (Dudash))**

*Kubash N.V.* ..... 74



УДК 616.146 – 005.6 – 08 – 036.8:614.1:303.023

## КЛІНІЧНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ У СИСТЕМІ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ

**Попович Я.М.**

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

**Резюме.** Проведена кількісна оцінка результатів лікування 392 пацієнтів із тромбозами у системі нижньої порожнистої вени. Залежно від методу лікування хворі були поділені на п'ять груп. Першу групу склали 19 (5,4%) пацієнтів із тромбозами глибоких вен, яким виконали відкриту повну тромбектомію. У другу групу ввійшли 184 (52,3%) пацієнти після відкритої парціальної тромбектомії. Третю групу склали 11 (3,1%) пацієнтів, у яких застосували комбіновані методи лікування тромбозів глибоких вен. До четвертої групи віднесли 34 (9,7%) пацієнтів, які отримали радикальне хірургічне лікування з приводу трансфасціального тромбозу. У п'яту групу ввійшли 104 (29,5%) пацієнти з тромбозами у системі нижньої порожнистої вени, які отримували лише консервативне лікування. Отримані кількісні результати переконливо демонструють високу ефективність і доцільність застосування операційного лікування тромбозів у системі нижньої порожнистої вени у порівнянні з ізольованим консервативним лікуванням, які дозволяють отримати добрі ранні та віддалені результати у більшості пацієнтів.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, трансфасціальний тромбоз, тромбектомія, комбіноване лікування, нижня порожниста вена.

### **Clinical estimation of results of thrombosis treatment in the inferior vena cava system**

*Popovych Ya.M.*

**Summary.** Has been analyzed the quantitative estimation of treatment results of 392 patients with thrombosis in the inferior vena cava system. The patients, depends on the treatment, were divided into the five groups. The first group consisted of 19 (5.4%) patients with deep vein thrombosis, which performed an open full thrombectomy. The second group consisted 184 (52.3%) patients after the open partial thrombectomy. The third group consisted of 11 (3.1%) patients which performed only the combined treatment of deep vein thrombosis. A fourth group consisted 34 (9.7%) patients which performed the radical surgical treatment of transfascial thrombosis. The fifth group consisted 104 (29.5%) patients with thrombosis of inferior vena cava system, which received only the conservative treatment. The quantitative results persuasively demonstrate the high efficiency and operational feasibility of thrombosis treatment of inferior vena cava system isolated conservative treatment, which provide good immediate and long-term results in the most of patients.

**Key words:** deep vein thrombosis, transfascial thrombosis, thrombectomy, combined treatment, vena cava inferior.

### **Вступ**

Перенесений тромбоз глибоких вен (ТГВ) у системі нижньої порожнистої вени (НПВ) ніколи не минає для пацієнта безслідно. Ускладненням ТГВ у гострому періоді є тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) і флегмазія (біла – «phlegmasia alba dolens» або синя – «phlegmasia serulea dolens»), яка призводить до венозної гангрени; у віддаленому – посттромбофлебітичний синдром (ПТФС) і хронічна постемболічна легенева гіпертензія [4, 11, 12]. Тому лікування ТГВ у системі НПВ та профілактика

ТЕЛА упродовж багатьох років є основним і невирішеним питанням судинної хірургії.

Більшість вітчизняних та зарубіжних судинних центрів схиляються до консервативного лікування ТГВ/ТЕЛА як єдиної «догми», що не дозволяє навіть думати про можливість операційного лікування даної категорії пацієнтів. У той же час, незважаючи на широкий діапазон антикоагулянтних засобів, адекватне консервативне лікування при ТГВ отримують, за різними даними, від 1–5% до 25–58,8% пацієнтів [3, 5, 6].



Поодинокі повідомлення про успішність хірургічного лікування ТГВ у системі НПВ і профілактики ТЕЛА сприймаються як казуїстичні й містять інформацію про невеликі групи пролікованих пацієнтів, що викликає скептичне відношення до цих повідомлень навіть у прихильників хірургічного лікування. А повідомлення в літературі про значну частоту післяопераційного рецидиву ТГВ взагалі відштовхує хірургів від хірургічного лікування цих пацієнтів [2, 7]. Хоча В. Geier і співавтори (2009) наводять дані про збереження прохідності реканалізованих ділянок глибоких вен через 5 років після відкритої тромбектомії у 75% пацієнтів та наявність ПТФС лише у 20% випадків [8]. Не переконує авторів у неефективності антикоагулянтної терапії навіть результати консервативного лікування ТГВ – через 5 років у 95% пацієнтів спостерігають венозну гіпертензію, у 90% – виражений венозний рефлюкс, у 50% – порушення функції м'язово-венозної помпи гомілки, у 15% – трофічні виразки та у 15–50% – переміжну венозну кульгавість [9, 10, 11].

Таким чином, клінічна оцінка результатів лікування тромбозів у системі НПВ дозволить вирішити важливі питання вибору хірургічної тактики при ТГВ.

#### Мета дослідження

Провести кількісну клінічну оцінку віддалених результатів лікування тромбозів у системі нижньої порожнистої вени.

#### Матеріали та методи

Нами проведена кількісна оцінка результатів лікування 392 пацієнтів із тромбозами у системі нижньої порожнистої вени (НПВ). Залежно від методу лікування хворі були поділе-

ні на п'ять груп. Першу групу склали 19 (5,4%) пацієнтів із ТГВ, яким виконали відкриту повну тромбектомію. У другу групу ввійшли 184 (52,3%) пацієнти після відкритої парціальної тромбектомії. Третю групу склали 11 (3,1%) пацієнтів, у яких застосували комбіновані методи лікування ТГВ. До четвертої групи віднесли 34 (9,7%) пацієнтів, які отримали радикальне хірургічне лікування з приводу трансфасціального тромбозу. У п'яту групу ввійшли 104 (29,5%) пацієнти з ТГВ у системі НПВ, які отримували лише консервативне лікування.

#### Результати досліджень

Відповідно до сучасних рекомендацій з оцінки стану хворих із хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок, клінічна класифікація CEAP була доповнена рядом шкал, розроблених Американським форумом флебологів [1]. У клінічній шкалі (VCSS) оцінюється вираженість 10 симптомів хронічних захворювань вен нижніх кінцівок. Відсутність симптому позначалася як 0 балів, максимальна вираженість – як 3 бали. Шкала зниження працездатності (VDS) дозволяє виділити 4 ступені втрати працездатності. Безсимптомний перебіг позначається як 0 ступінь, неможливість виконувати повсякденні обов'язки навіть при носінні еластичних панчо або бинтів – як 3 ступінь втрати працездатності. Шкала сегментарності (VSDS) враховує наявність рефлюксу й обструкції великих сегментів вен. Перелічені шкали надійні та зручні у клінічному застосуванні. Оцінку результатів лікування проводили на підставі об'єктивних і суб'єктивних показників до початку лікування, через 6 місяців, через рік і 3 роки (табл. 1).

Таблиця 1

#### Кількісна оцінка ефективності лікування тромбозів системи НПВ за класифікацією CEAP у балах (Venous Clinical Severe Score)

CEAP		До початку лікування	Віддалений період		
			Через 6 місяців	Через 1 рік	Через 3 роки
n=90; M±m; p<0,001					
Анатомічний рахунок [A]	I (n=19)	2,45±0,61	0,29±0,32	0,1±0,11	0,02±0,10
	II (n=184)	2,67±0,72	0,52±0,12	0,2±0,23	0,2±0,23
	III (n=11)	2,52±0,43	0,68±0,15	0,4±0,25	0,35±0,19
	IV (n=34)	2,75±0,45	0,24±0,11	0,08±0,12	0,06±0,14
	V (n=104)	2,21±0,078	1,63±0,37	1,61±0,29	1,57±0,27





Продовження таблиці 1

Загальний клінічний рахунок [C]	I (n=19)	15,2±2,35	5,15±1,69	1,96±0,92	0,8±0,07
	II (n=184)	16,7±2,14	6,21 ±1,42	2,21±0,65	1,2±0,11
	III (n=11)	14,4±1,78	6,34±1,39	3,17±1,01	1,96±0,35
	IV (n=34)	8,85±2,25	4,15±1,23	1,97±0,42	0,78±0,41
	V (n=104)	14,5±2,31	11,54±2,43	7,68±2,13	5,78±1,98
Рахунок фізичної активності [D]	I (n=19)	1,76±0,41	0,93±0,17	0,47±0,29	0,21±0,18
	II (n=184)	1,31±0,64	0,98±0,13	0,57±0,16	0,42±0,28
	III (n=11)	1,27±0,25	1,01±0,19	0,87±0,31	0,53±0,12
	IV (n=34)	1,67±0,51	0,89±0,15	0,23±0,10	0,23±0,10
	V (n=104)	1,78±0,35	1,21±0,52	0,98±0,35	0,94±0,21
Важкість захворювання [CAD score]	I (n=19)	19,41±3,52	6,32±1,41	2,53±1,26	1,03±0,94
	II (n=184)	20,68±2,48	7,71±1,98	2,98±1,01	1,82±0,82
	III (n=11)	18,19±1,98	8,03±1,87	4,44±1,21	2,84±0,78
	IV (n=34)	13,27±2,35	5,28±0,99	2,28±0,97	1,07±0,36
	V (n=104)	18,49±2,76	14,38±2,31	10,27±2,11	8,29±1,99

\* – непараметричний критерій Вілкоксона для залежних вибірок

До операції сегментарний рахунок оклюзії у пацієнтів I та II групи після повної та парціальної тромбектомії спостерігався в  $2,45 \pm 0,61$  та  $2,67 \pm 0,72$  сегмента, а через 3 роки після операції – лише в  $0,02 \pm 0,10$  та  $0,2 \pm 0,23$ . Аналогічні дані спостерігають після радикального хірургічного лікування трансфасціального тромбозу: до операції оклюзію спостерігали в  $2,75 \pm 0,45$ , а після – лише в  $0,06 \pm 0,14$ . Ці показники чітко свідчать, що повна та парціальна тромбектомії практично ліквідують основу захворювання, а саме – відновлюють венозний кровоплин, запобігають рецидиву захворювання та попереджують ВТЕУ протягом усього періоду дослідження.

Гірші показники спостерігали після комбінованого лікування у пацієнтів III групи – сегментарний рахунок оклюзії знизився з  $2,52 \pm 0,43$  до  $0,35 \pm 0,19$ . Найгірший результат виявили у пацієнтів V групи, які отримували лише консервативне лікування: до лікування оклюзію виявили в  $2,21 \pm 0,78$  сегмента, а через 3 роки – в  $1,57 \pm 0,27$ .

Загальний клінічний рахунок до операції у I, II та IV групах склав  $15,2 \pm 2,35$ ;  $16,7 \pm 2,14$  та  $8,85 \pm 2,25$  бала, а після операції –  $0,8 \pm 0,07$ ;  $1,2 \pm 0,11$  та  $0,78 \pm 0,41$  відповідно. Гірша ситуація була у пацієнтів III групи – показник знизився з  $14,4 \pm 1,78$  до  $1,96 \pm 0,35$ . Найменший ре-

грес клінічної симптоматики спостерігали в V групі пацієнтів – з  $14,5 \pm 2,31$  до  $5,78 \pm 1,98$  бала.

Фізична активність відновилася у переважній більшості пацієнтів I, II та IV груп, зокрема, до операції їх показник складав  $1,76 \pm 0,41$ ;  $1,31 \pm 0,64$  та  $1,67 \pm 0,51$  бала, а через 3 роки після втручання – лише  $0,21 \pm 0,18$ ;  $0,42 \pm 0,28$  та  $0,23 \pm 0,10$  бала відповідно. Дещо гіршу ситуацію спостерігали в пацієнтів III групи: до операції показник працездатності склав  $1,27 \pm 0,25$ , а через 3 роки після останньої –  $0,53 \pm 0,12$  бала. Показники фізичної активності у пацієнтів V групи за період спостереження зросли лише в два рази – з  $1,78 \pm 0,35$  до  $0,94 \pm 0,21$ .

Оцінюючи важкість захворювання за трьома складовими і підсумовуючи їх, отримані такі результати:

- у I групі пацієнтів до операції –  $19,41 \pm 3,52$ , через 6 місяців після неї –  $6,32 \pm 1,41$ , через рік –  $2,53 \pm 1,26$ , через 3 роки –  $1,03 \pm 0,94$  бала;
- у II групі пацієнтів до операції –  $20,68 \pm 2,48$ , через 6 місяців після неї –  $7,71 \pm 1,98$ , через рік –  $2,98 \pm 1,01$ , через 3 роки –  $1,82 \pm 0,82$  бала;
- у III групі пацієнтів до комбінованого лікування –  $18,19 \pm 1,98$ , через 6 місяців після нього –  $8,03 \pm 1,87$ , через рік



- $4,44 \pm 1,21$ , через 3 роки -  $2,84 \pm 0,78$  бала;
- у IV групі пацієнтів до операції -  $13,27 \pm 2,35$ , через 6 місяців після неї -  $5,28 \pm 0,99$ , через рік -  $2,28 \pm 0,97$ , через 3 роки -  $1,07 \pm 0,36$  бала;
- у V групі пацієнтів до початку консервативного лікування -  $18,49 \pm 2,76$ , через 6 місяців -  $14,38 \pm 2,31$ , через рік -  $10,27 \pm 2,11$ , через 3 роки -  $8,29 \pm 1,99$  бала (рис. 1).

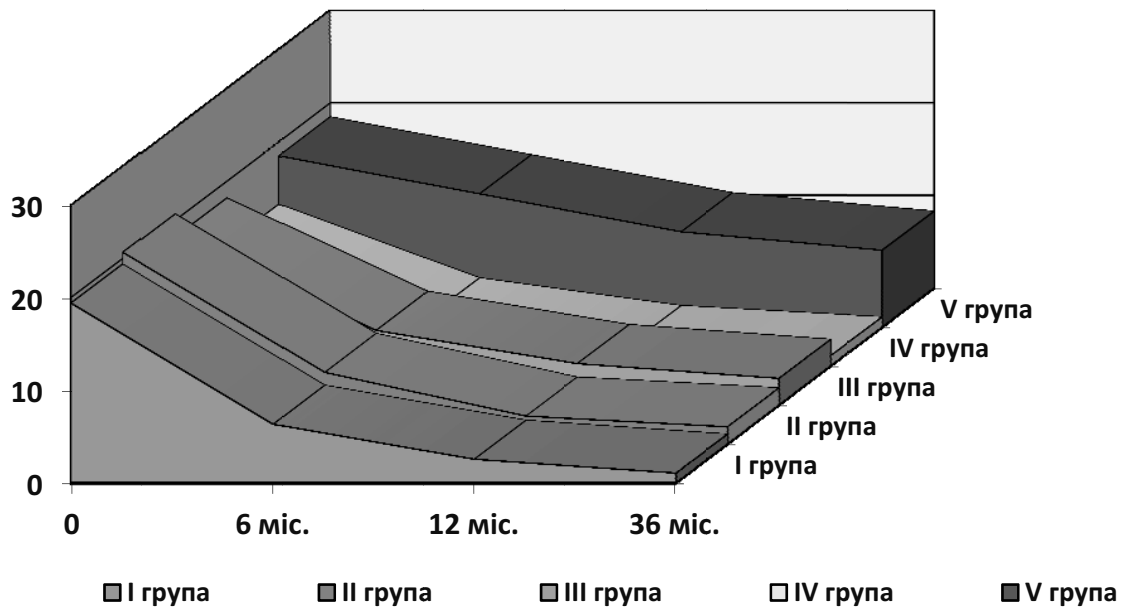


Рис. 1. Кількісна оцінка важкості захворювання у групах пацієнтів залежно від способу лікування.

Таким чином, при порівнянні результатів лікування основної групи виявили значне покращення стану пацієнтів за всіма параметрами кількісної оцінки ефективності лікування. Повна тромбектомія у всіх пацієнтів дозволила відновити прохідність оклюзованого венозного сегмента у повному об'ємі, що дозволило повністю відновити працездатність пацієнта та надійно запобігти ТЕЛА. Уже через 6 місяців спостереження вдалося знизити сегментарний рахунок оклюзії у 8,5 разу, а через 1 рік - у 24,5 разу.

Після парціальної тромбектомії у пацієнтів II групи через 6 місяців вдалося знизити сегментарну оклюзію в 5 разів, а через 1 та 3 роки - в 13 разів. Після комбінованого лікування ТГВ системи НПВ у пацієнтів III групи через 6 місяців вдалося знизити сегментарну оклюзію в 3,7 разу, а через 1 та 3 роки - в 6 та 7 разів відповідно. Операційне лікування трансфасціального тромбозу в пацієнтів IV групи дозволило знизити сегментарну оклюзію через 6 місяців у 11,5

разу, а через 1 і 3 роки - в 34,5 та 46 разів відповідно.

У той час як консервативне лікування пацієнтів V групи дозволило знизити сегментарну оклюзію через 6, 12 та 36 місяців лише в 1,4 разу.

Вираженість клінічної симптоматики у пацієнтів I групи за період спостереження - 6, 12 та 36 місяців зменшилася в 3, 8 та 19 разів відповідно. У II групі спостерігали практично аналогічну ситуацію - вищезгадані показники зменшилися в майже 3, 7,5 та 14 разів відповідно. Гіршу ситуацію спостерігали у III групі - за період спостереження в 6, 12 та 36 місяців клінічна симптоматика зменшилася в 2, 4,5 та 7 разів відповідно. У IV групі вираженість клінічних симптомів на 6, 12 та 36 місяцях спостереження зменшилася в 2, 4,5 та 11 разів. Регрес клінічних проявів тромбозу найменше був виражений у пацієнтів V групи - на 12 місяці частота симптомів ТГВ зменшилася в 2 рази, а на 3 році - в 2,5 разу (рис. 2).

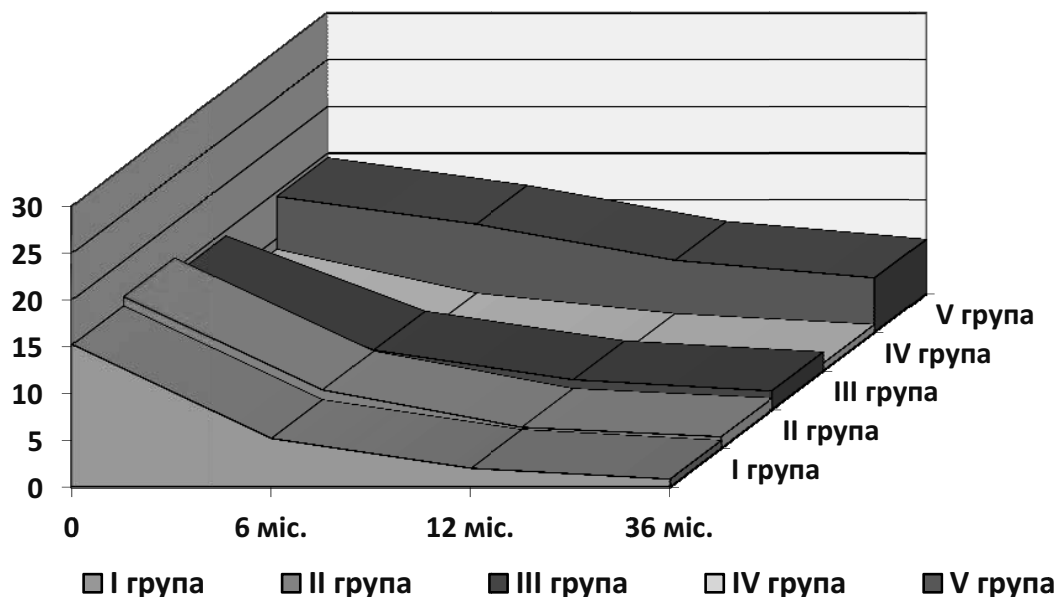


Рис. 2. Кількісна оцінка вираженості клінічної симптоматики залежно від способу лікування.

Фізична активність у пацієнтів I групи через 6 місяців збільшилася майже в 2 рази, через 1 рік – у майже 4 рази та через 3 роки – у 8,5 разу. У пацієнтів II групи даний параметр через 1 та 3 роки збільшився у 2 та 3 рази відповідно. У III групі через 1 та 3 роки фізичну активність вдалося підвищити в 1,5 та 2,5 разу відповідно. У пацієнтів IV групи через 6 місяців спостереження вдалося збільшити фізичну активність у 2 рази, а через 12 та 36 місяців – у 7 разів. Лише в пацієнтів V групи фізична активність залишалася вкрай низькою, упродовж 6, 12 та 36 місяців її вдалося підвищити лише в 1,5, 1,8 та 2 рази відповідно.

Таким чином, отримані кількісні результати переконливо демонструють високу ефективність і доцільність застосування операційного лікування тромбозів системи НПВ порівняно з ізольованим консервативним лікуванням, які дозволяють домогтися добрих

найближчих та віддалених результатів у більшості пацієнтів.

#### Висновки

1. Операційне лікування тромбозів глибоких вен системи НПВ дозволяє знизити важкість захворювання протягом 3 років спостереження у 18,5 разу після повної тромбектомії, у 12,4 разу – після радикального хірургічного лікування трансфасціального тромбозу, в 11,4 разу – після парціальної тромбектомії, у 6,4 разу – після комбінованого лікування венозних тромбозів та лише у 2,2 разу – після консервативного лікування.

2. Найгірші показники реканалізації, регресу клінічних проявів тромбозу та відновлення працездатності спостерігали після консервативного лікування.

3. У половини пацієнтів, які отримували лише консервативну терапію, виявлено різке зниження фізичної активності та виражені ознаки інвалідизації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Варикотромбофлебит: монографія / В.І. Русин, В.В. Корсак, П.О. Болдіжар [та ін.] // Ужгород: Карпати, 2012. – 288 + 16 с. іл.
2. Венозный тромбоз нижних конечностей. Возможно ли решение проблемы сегодня?.. / Л.М. Чернуха, П.И. Никульников, А.А. Гуч [и др.] // Клінічна хірургія. – 2007. – № 10 (775). – С. 48–54.
3. Лікування флеботромбозів системи нижньої порожнистої вени, ускладнених флотацією верхівки тромбу / І.І. Кобза, Б.М. Гаврилів, Ю.Г. Орел [та ін.] // Наук. вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – Випуск 2 (44). – 2012. – С. 52–53.
4. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание / под. ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 464 с.



5. Amin A.N. Preventing venous thromboembolism in US hospitals: are surgical patients receiving appropriate prophylaxis // *Tromb. Haemost.* – 2008. – № 99. – P. 796–797.
6. Cohen A.T. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // *Lancet.* – 2008. – № 371. – P. 387–394.
7. Comerota A.J. Technique of contemporary iliofemoral and infrainguinal venous thrombectomy / A.J. Comerota, S.S. Gale // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 185–191.
8. Long-term Results after Transfemoral Venous Thrombectomy for Iliofemoral Deep Venous Thrombosis / B. Geier, G. Ascitutto, B. Strohmam [et al.] // Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). – 2009. – P. 148.
9. Pillny M. Deep venous thrombosis: surgical options. Minimally Invasive Venous Surgery / M. Pillny, W. Sandmann // Turin: Edizioni Minevra Medica S.p.A., 2008. – P. 93–98.
10. Rosales A. Stenting for Chronic Postthrombotic Cava and Iliofemoral Occlusions. Clinical Outcome and Midterm Patency / A. Rosales, G. Sanbæk, J.J. Jørgensen // Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). – 2009 – P. 59.
11. *The Vein Book: monograph* / Edited by: John J. Bergan // London-Oxford: Elsevier Academic Press. – 2007. – 617 p.
12. Wolde M.T. Deep venous thrombosis. Minimally Invasive Venous Surgery / M.T. Wolde, H. Bülle // Turin: Edizioni Minevra Medica S.p.A., 2008. – P. 85–91.

#### REFERENCES

1. *Varykotromboflebit: monografiya* / V.I. Rusyn, V.V. Korsak, P.O. Boldizhar [ta in.] // Uzhhorod: Karpaty, 2012. – 288 + 16 s. il.
2. *Venoznyy tromboz nyzhnykh konechnostey. Vozmozhno ly reshenye problemy sehodnya?..* / L.M. Chernukha, P.Y. Nykul'nykov, A.A. Huch [y dr.] // *Klinichna khirurgiya.* – 2007. – № 10 (775). – S. 48–54.
3. *Likuvannya flebotromboziv systemy nyzhn'oyi porozhnystoyi veny, uskladnennykh flotatsiyeyu verkhivky trombu* / I.I. Kobza, B.M. Havryliv, YU.H. Orel [ta in.] // *Nauk. visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya «Medytsyna».* – Vypusk 2 (44). – 2012. – S. 52–53.
4. *Sosudyystaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe ydanye* / pod. red. V.S. Savel'eva, A.Y. Kyryenko. – Mosvka: HÉOTAR-Medya, 2014. – 464 s.
5. Amin A.N. Preventing venous thromboembolism in US hospitals: are surgical patients receiving appropriate prophylaxis // *Tromb. Haemost.* – 2008. – № 99. – P. 796 – 797.
6. Cohen A.T. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // *Lancet.* – 2008. – № 371. – P. 387 – 394.
7. Comerota A.J. Technique of contemporary iliofemoral and infrainguinal venous thrombectomy / A.J. Comerota, S.S. Gale // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 185 – 191.
8. Long-term Results after Transfemoral Venous Thrombectomy for Iliofemoral Deep Venous Thrombosis / B. Geier, G. Ascitutto, B. Strohmam [et al.] // Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). – 2009. – P. 148.
9. Pillny M. Deep venous thrombosis: surgical options. Minimally Invasive Venous Surgery / M. Pillny, W. Sandmann // Turin: Edizioni Minevra Medica S.p.A., 2008. – P. 93–98.
10. Rosales A. Stenting for Chronic Postthrombotic Cava and Iliofemoral Occlusions. Clinical Outcome and Midterm Patency / A. Rosales, G. Sanbæk, J.J. Jørgensen // Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). – 2009 – P. 59.
11. *The Vein Book: monograph* / Edited by: John J. Bergan // London-Oxford: Elsevier Academic Press. – 2007. – 617 p.
12. Wolde M.T. Deep venous thrombosis. Minimally Invasive Venous Surgery / M.T. Wolde, H. Bülle // Turin: Edizioni Minevra Medica S.p.A., 2008. – P. 85–91.

УДК 618.146-006.03-085

# ОБҐРУНТУВАННЯ СИМПТОМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ

**Бисага Н.Ю., Корчинська О.О.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,  
кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

**Резюме.** Пріоритетним напрямком сучасної медицини є вдосконалення охорони здоров'я матері і дитини. Зокрема, важливою залишається проблема вибору різних видів діагностики, профілактики та лікування патології шийки матки, і впливу цієї патології на перебіг і результат вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, шийка матки, прогестерон.

## **Substantiation of symptomatic therapy in pregnant women with benign cervical pathology**

*Bysaha N.Y., Korchynska O.O.*

**Summary.** The priority direction of modern medicine is improving the health of mother and child. In particular, the problem of the choice of different types of diagnosis, prevention and treatment of pathology of the cervix, and the impact of this pathology on the course and outcome of pregnancy remains.

**Key words:** pregnancy, cervix, progesterone.

### **Вступ**

Для організму вагітної жінки характерні зміни в усіх органах та системах, у тому числі й у шийці матки (ШМ). У багатошаровому плоскому епітелії ШМ може з'являтися велика кількість клітин на різних стадіях їх поділу з порушенням диференціювання та гіперплазією. Слизова оболонка цервікального каналу (ЦК) гіпертрофується внаслідок збільшення у розмірах циліндричних клітин та посилення у них процесів гіперсекреції слизу. На окремих ділянках ШМ простежується метаплазія циліндричного епітелію у багатошаровий плоский епітелій. Унаслідок гіперплазії резервних субциліндричних клітин утворюються поліподібні вирости у ЦК. Усе це сприяє активації інфекційних агентів статевих шляхів, у тому числі й вірусної інфекції (папіломавірус, герпес, цитомегаловірус тощо), що є найбільш важливою у процесах трансформації ШМ [1–4].

### **Мета дослідження**

Обґрунтувати симптоматичну терапію у вагітних із доброякісною патологією шийки матки.

### **Матеріали та методи**

Проведено клініко-статистичний аналіз обґрунтування симптоматичної терапії у 100

вагітних жінок із доброякісною патологією шийки матки. Розподіл вагітних відбувався так: I група – не призначали комплекс зберігаючої та протизапальної терапії; II група – призначали розроблений нами, загальноприйнятий комплекс: ендометрин по 1 вагінальній таблетці два рази на добу допіхвово з моменту реєстрації серцебиття плода по 22 тиждень вагітності, неотризол по 1 супозиторію один раз на добу допіхвово у терміни 10–12, 20–22, 32–34 тижні вагітності відповідно, пробіс-феміна по 1 капсулі два рази на добу перорально у терміни 10–12, 20–22, 32–34 тижні вагітності відповідно.

### **Результати досліджень**

Результати проведених досліджень гормональної функції плаценти свідчать про її порушення, починаючи з 22–24 тижнів у достовірно більшій кількості жінок із доброякісною патологією шийки матки, яким проводили загальноприйняті заходи. Рівень прогестерону склав у жінок I групи у 22–24 тижні –  $34,3 \pm 1,1$  нг/мл проти  $42,4 \pm 1,3$  нг/мл у II групі ( $p < 0,05$ ); у 28–30 тижнів –  $105,1 \pm 2,2$  нг/мл проти  $121,3 \pm 4,2$  нг/мл у II групі ( $p < 0,05$ ) та у 34–36 тижнів –  $326,4 \pm 3,1$  нг/мл проти  $353,6 \pm 3,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно.



Низький рівень ендогенного прогестерону на ранніх термінах вагітності супроводжується запуском імунних механізмів, спрямованих на відторгнення плода, що призводить до порушення матково-плацентарного кровообігу, спричиняючи розвиток первинної плацентарної дисфункції, яка діагностується здебільшого після 16–20 тижня гестації. Вказані фактори стають причиною невиношування вагітності. До прогестерон-залежних клінічних проблем під час вагітності належить: самовільний аборт, передчасні пологи, преєклампсія. При наявності різних запальних процесів органів малого тазу, в тому числі й патології шийки матки, порушується синтез прогестерону через слабкість функціонування лютеїнової фази.

Виявлений ефект позитивної дії вказаного лікувально-профілактичного комплексу на перебіг вагітності у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі у плані зниження частоти самовільних абортів (I група – 42% проти II групи – 31% при  $p < 0,05$ ), попе-

редження передчасних пологів (I група – 36% проти II групи – 25% при  $p < 0,05$ ), що забезпечується шляхом підтримання ембріоімплантації та на ранніх термінах вагітності як доповнення функції жовтого тіла, місцевої терапії вагінальних інфекцій та відновлення стану мікробіоценозу піхви у жінок даної категорії.

### Висновки

Таким чином, поява гормональної недостатності фетоплацентарного комплексу, починаючи з ранніх термінів обумовлює необхідність призначення препаратів прогестерону з початку вагітності у жінок із доброякісною патологією шийки матки для компенсації виявлених гормональних порушень та покращення прогнозу вагітності й пологів. При дефіциті прогестерону знижується продукція NO, спазмуються судини системи «мати-плацента-плід», порушується циркуляція крові у них і розвивається із ранніх термінів гестації первинна плацентарна дисфункція, у результаті чого вагітність може перерватися.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. и др. Мониторинг патологии шейки матки у беременных // Здоровье женщины. – 2007. – № 2(30). – С. 63–67.
2. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – № 6(32). – С. 16–18.
3. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микроэкология влагалища и цервикального канала у беременных с патологией шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – № 2(22). – С. 46–48.
4. Якимова Т.П., Карташов С.М., Белодед О.А., Удербаетова Г.Ж. Влияние неспецифического кольпита и цервицита на интеграцию вируса папилломы человека 16 типа в геном у больных с фоновыми заболеваниями и предраком шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – № 2(22). – С. 97–99.

### REFERENCES

1. Voloshyna, N.N., & Petrova, O.Iu., Kuznietsova, T.P. (2007) Monitorynh patolohyy sheiky matky u beremennykh [Monitoring of cervical pathology in pregnant women]. *Zdorove zhenshchyny - Women's health*, 2(30), 63-67 [in Russian].
2. Kokhanevych, Ye.V., & Sukhanova A.A. (2010) Alhorytm likuvannia vahitnykh z patolohiieiu shyiky matky [Algorithm for treatment of pregnant women with pathology of the cervix]. *Zhinochyli likar - Woman's doctor*, 6(32), 16-18 [in Ukrainian].
3. Tumanova L.E., & Kolomyets O.V. (2005) Mykroekolohyia vlahalyshcha u tservykalnoho kanala u beremennykh s patolohyeyi sheiky matky [Microecology of the vagina and cervical canal in pregnant women with cervical pathology]. *Zdorove zhenshchyny - Women's health*, 2(22), 46-48 [in Russian].
4. Iakymova T.P., & Kartashov S.M., Beloded O.A., Uderbaeva H.Zh. (2005) Vlyianyie nespetsyficheskoho kolpyta u tservytsyia na yntehratsyiu vyrusa papyllomy cheloveka 16 tyra v henom u bolnykh s fonovymy zabolevanyiamy u predrakom sheiky matky [Effect of nonspecific colpitis and cervicitis on the integration of human papillomavirus 16 type into the genome in patients with background diseases and precancer of the cervix]. *Zdorove zhenshchyny - Women's health*, 2(22), 97-99 [in Russian].



УДК 618.146-006.03:618.3

## АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ДОБРОЯКІСНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ШИЙКИ МАТКИ В АНАМНЕЗІ

*Бисага Н.Ю., Корчинська О.О.*

*ДВНЗ “Ужгородський національний університет”, медичний факультет,  
кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

**Резюме.** Доброякісна патологія шийки матки належить до найбільш розповсюджених захворювань жіночих статевих органів. Останнім часом простежується тенденція до збільшення частоти виявлення вказаних захворювань під час вагітності у жінок репродуктивного віку. Зростання частоти даної патології зумовлено як складними соціально-економічними умовами, так і змінами екології, раціону харчування, підвищенням частоти стресових ситуацій у житті сучасної жінки

**Ключові слова:** вагітність, шийка матки, інфекція.

### **Obstetric and perinatal complications in women with benign abnormal neck disease**

*Bysaha N.Y., Korchynska O.O.*

**Summary.** Benign quality of the cervix is one of the most common diseases of female genital organs. Recently, there is a tendency to increase the frequency of detection of these diseases during pregnancy in women of reproductive age. The increase in the frequency of this pathology is due to complex socio-economic conditions, and changes in the ecology, diet, increase in the frequency of stressful situations in the life of a modern woman.

**Key words:** pregnancy, cervix, infection.

### **Вступ**

Останнім часом наголошується на різкому зростанні захворювань шийки матки у жінок різних вікових груп. Причин багато: часті стреси, гормональні порушення, урогенітальні інфекції вірусної і бактеріальної природи, травматизація шийки матки при пологах і абортах тощо. Тривало існуючі доброякісні захворювання шийки матки (ерозії, поліпи тощо) можуть малігнізуватися, тобто перетворюватися на злоякісні, тому велике значення мають своєчасна і точна діагностика патології шийки матки та ефективне її лікування [1, 2, 3]. Захворювання шийки матки – найпоширеніша патологія серед жінок репродуктивного віку. Окрему групу серед цих захворювань становить доброякісна патологія шийки матки під час вагітності.

### **Мета дослідження**

Встановити акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.

### **Матеріали та методи**

Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонароджених у 100 жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі. Крім загальноприйнятих методів, усім вагітним проведено комплексне обстеження, що включало клінічні, мікробіологічні, інструментальні, цитологічні, кольпоскопічні дослідження та визначення мікробіоценозу піхви, а також виявлення інфекцій, що передаються статевим шляхом.

### **Результати досліджень**

Середній вік вагітних склав  $22,5 \pm 1,1$  року. Аналіз репродуктивної функції показав, що у переважної більшості жінок дані пологи були першими. Аналізуючи терміни настання пологів, встановлено, що у 89,0% жінок пологи були своєчасними. Розриви шийки матки під час пологів спостерігалися у 12 (12,0%) жінок. Частота проведення кесаревого розтину у вагітних із доброякісною патологією шийки матки становила 12,0%. Аналіз ускладнень



перебігу пологів показав, що слабкість пологової діяльності (затяжні пологи) траплялася частіше. Післяпологовий період більшості породіль проходив із ускладненнями: субінволюція матки, ендометрит, пієлонефрит, анемія. Аналіз стану новонароджених (оцінка по Апгар) показав, що збільшилася кількість дітей, які народилися з асфіксією. Захворювання шийки матки інфекційного генезу у вагітних етіопатогенетично пов'язані з мікробіоценозом піхви, рН її вмісту. У переважної більшості обстежених жінок – 88 (88,0%) – при кольпоскопічному обстеженні були виявлені ознаки доброякісної патології, а саме – ектопія циліндричного епітелію, доброякісна зона трансформації: незакінчена та закінчена, децидуоподібні зміни.

### Висновки

Факторами ризику захворювання шийки матки у вагітних є висока частота ІПСШ,

ранній початок статевого життя, низький рівень інформованості населення, відсутність скринінгового обстеження і лікування жінок у прегравідарний період. Комплексне, поетапне обстеження жінок із обтяженим акушерським анамнезом або звичним невиношуванням дозволить своєчасно виявити патологічні процеси шийки матки. Важливим є виявлення та лікування патології шийки матки ще на етапі планування вагітності. Починати будь-які дії у вагітних із патологією шийки матки слід із визначення особливостей мікробіоценозу піхви та каналу шийки матки, чутливості знайдених мікробних агентів до антибіотиків та проведення адекватної санації. Існує необхідність розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів для уникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Краснопольский В.И. Значение комплексного ультразвукового исследования в диагностике полиповидных образований шейки матки во время беременности / В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева, Л.И. Титченко, О.Ф. Серова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 51–54.
3. Якимова Т.П. Влияние неспецифического кольпита и цервицита на интеграцию вируса папилломы человека 16 типа в геном у больных с фоновыми заболеваниями и предраком шейки матки / Т.П. Якимова, С.М. Карташов, О.А. Белодед, Г.Ж. Удербаева // Здоровье женщины. – 2005. – № 2(22). – С. 97–99.

### REFERENCES

1. Ailamazian E.K., & Kulakov V.Y., Radzynskiy V.E., Saveleva H.M. (2007). Akusherstvo: natsyonalnoe rukovodstvo [Obstetrics: national leadership]. Moskva: HЭOTAR-Medya.
2. Krasnopolskiy V.Y., & Zarochentseva N.V., Tytchenko L.Y., Serova O.F. (2007) Znachenye kompleksnogo ultrazvukovogo yssledovaniya v dyahnostyke polypovydnykh obrazovaniy sheiky matky vo vremia beremennosti [The importance of complex ultrasound in the diagnosis of polypoid cervical lesions during pregnancy]. Rossyiskiy vestnyk akushera-hynekoloha – The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist, 2, 51-54 [in Russian].
3. Yakymova T.P., & Kartashov S.M., Beloded O.A., Uderbaeva H.Zh. (2005) Vlyaniye nespetsyfycheskogo kolpyta y tservytsyia na yntehratsyiu vyrusa papyllomy cheloveka 16 tyra v henom u bolnykh s fonovymy zabolevanyamy y predrakom sheiky matky [Effect of nonspecific colpitis and cervicitis on the integration of human papillomavirus 16 type into the genome in patients with background diseases and precancer of the cervix]. Zdorove zhenshchyny – Women's health, 2(22), 97-99 [in Russian].

Отримано 12.04.18 р.



УДК 616.233-008.6:577.161.2:616.391-053.4

## ЗНАЧЕННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ФОРМУВАННІ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

*Большот Ю.К., Годяцька К.К., Бордій Т.А.*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро*

**Резюме.** Повторний перебіг бронхообструктивного синдрому (БОС) на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей раннього віку є актуальною проблемою педіатричної практики. Така схильність може підтримуватись численними факторами, в тому числі низьким рівнем забезпеченості вітаміном D (VD). Отже, метою дослідження стало підвищення ефективності лікування дітей, схильних до повторних епізодів БОС, шляхом корекції дефіциту VD на основі вивчення його впливу на клінічний перебіг захворювання, біохімічні та імунологічні параметри.

Було обстежено 120 пацієнтів віком від 6 місяців до 3 років з клінічним діагнозом «гострий обструктивний бронхіт». I групу склали 60 дітей з епізодичним БОС (менше трьох епізодів), II групу – 60 дітей з повторним БОС (3 і більше епізодів). Було проведено клінічне обстеження, визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну-D (25(OH)D), інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкіну (IL)-4, загального кальцію (Ca) та магнію (Mg) в сироватці крові. В якості контролю виступили 30 клінічно здорових дітей.

Встановлено, що рівень забезпеченості VD у дітей II групи знаходився в межах дефіциту на відміну від пацієнтів I групи, які мали достатній рівень 25(OH)D в сироватці крові (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл і 33,0 (28,19; 41,97) нг/мл відповідно,  $p < 0,001$ ). Найбільш вагомим чинником, що визначав розвиток недостатності або дефіциту VD був низький рівень його саплементації (RR=7,383; 95 % CI 2,448–22,261;  $p < 0,001$ ). Серед усіх досліджуваних факторів на частоту БОС в найбільшій мірі впливав рівень VD. Досліджувані групи не відрізнялись за вмістом IFN- $\gamma$  в крові (21,08 (8,57; 37,03) пг/мл в II групі проти 22,69 (8,98; 41,44) пг/мл в I групі,  $p = 0,381$ ). Рівень IL-4 у дітей II групи був дещо нижчим, ніж у пацієнтів I групи (2,26 (2,05; 2,41) і 2,37 (2,12; 2,64) відповідно,  $p = 0,012$ ). Щоденне призначення препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО протягом року сприяло підвищенню рівня 25(OH)D в сироватці (13,93 (9,60; 20,5) нг/мл на початку дослідження проти 25,11 (12,14; 42,47) нг/мл після застосування вітаміну D3,  $p = 0,002$ ). Крім того, частота повторних епізодів БОС протягом року на фоні застосування вітаміну D3 зменшилась на 20 %.

Отже, повторні епізоди БОС на фоні ГРВІ асоційовані з низьким рівнем забезпеченості VD. Застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО/добу протягом року у дітей раннього віку, схильних до повторного перебігу БОС, дозволяє зменшити як частоту, так і тяжкість його епізодів, а також підвищити рівень 25(OH)D в сироватці крові.

**Ключові слова:** бронхообструктивний синдром; діти раннього віку; вітамін D; дефіцит; корекція; цитокіни.

### **The importance of vitamin D deficiency in the formation of recurrent episodes of broncho-obstructive syndrome in young children**

*Bolbot Ju.K., Godjacka K.K., Bordij T.A.*

**Summary.** Recurrent course of broncho-obstructive syndrome (BOS) on the background of acute respiratory viral infections (ARVI) in young children is an actual problem of pediatric practice. Such predisposition may be supported by numerous factors including low levels of vitamin D (VD). Thus, the aim of the study was to increase the effectiveness of treatment of children who are predisposed to recurrent episodes of BOS by correcting VD deficiency on the basis of studying its effect on the clinical course of the disease, biochemical and immunological parameters.

120 patients aged 6 months to 3 years with a clinical diagnosis of acute obstructive bronchitis were examined. I group included 60 children with episodic BOS (less than three episodes), group II - 60 children with recurrent BOS (3 or more episodes). Clinical examination, evaluation of concentration of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-4, total calcium (Ca) and magnesium (Mg) in serum were performed. 30 clinically healthy children are considered as a control group.

It was established that children of group II had VD deficiency unlike patients of group I who had a sufficient serum level of 25 (OH) D (13.68 (7.96; 19.51) ng/ml and 33.0 (28.19, 41.97) ng/ml respectively,  $p < 0.001$ ). The



most important factor determining the development of insufficiency or deficiency of VD was the low level of its supplementation (RR=7,383; 95% CI 2,448-22,261;  $p < 0,001$ ). The groups did not differ from each other in their content of IFN- $\gamma$  in the blood (21.08 (8.57; 37.03) pg / ml in group II versus 22.69 (8.98; 41.44) pg / ml in group I,  $p=0.381$ ). The level of IL-4 in children in group II was slightly lower than in patients in group I (2.26 (2.05; 2.41) and 2.37 (2.12; 2.64) respectively,  $p=0.012$ ). The daily administration of vitamin D3 at a dose of 1000 IU during the year contributed to an increase the level of 25 (OH) D in serum (13.93 (9.60; 20.5) ng / ml at the start of the study versus 25.11 (12.14; 42.47) ng / ml after supplementation of vitamin D3,  $p=0.002$ ). In addition, the frequency of recurrent episodes of BOS during the year on background of supplementation of vitamin D3 decreased by 20%.

Consequently, recurrent BOS episodes on the background of ARVI are associated with a low level of VD. The use of vitamin D3 at a dose of 1000 IU per day for one year in young children who are predisposed to recurrent BOS can reduce both the frequency and severity of its episodes, as well as improve serum levels of 25 (OH) D.

**Key words:** broncho-obstructive syndrome; young children; vitamin D; deficiency; correction; cytokines

### Вступ

Бронхообструктивний синдром (БОС) на фоні гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) є досить поширеною патологією у загальній структурі захворювань органів дихання серед дітей перших трьох років життя. За різними даними, частота БОС в Україні та світі в цій віковій категорії коливається в межах 25–30 %, при цьому в 30–50 % випадків захворювання характеризується повторним перебігом, що, однак, не супроводжується формуванням бронхіальної астми в майбутньому [1, 2, 3]. Останніми роками особлива увага науковців приділяється вивченню нових предикторів розвитку повторних епізодів БОС, оскільки спадкова схильність до атопії та наявність алергічних захворювань у дитини, які традиційно розглядаються як фактори ризику повторних бронхообструкцій у дітей раннього віку, присутні не у всіх випадках. Разом із цим, активно вивчається роль вітаміну D (VD), а також значення його дефіциту у схильності до частих респіраторних захворювань і в тому числі повторного перебігу БОС [4, 5].

На сьогодні доведено, що VD бере активну участь у функціонуванні системи протиінфекційного імунітету, що реалізується за рахунок активації механізмів як неспецифічної, так і специфічної імунної відповіді. Одним із таких механізмів дії VD є забезпечення балансу між Т-лімфоцитами хелперами (Th) 1-го і 2-го типу та вплив на вивільнення цитокінів [6, 7, 8, 9]. Як відомо, порушення балансу між Th1 та Th2 у вигляді переважання індукованих Th2 типу імунних реакцій розглядається як можлива причина схильності до повторних епізодів БОС. Поряд із цим дефіцит VD може супроводжуватися дисбалансом Th1/Th2 імунної відповіді в бік останніх, що призводить до підвищеної продукції протизапальних Th2-асоційованих

цитокінів, зокрема інтерлейкіну (IL)-4, який впливає на секрецію IgE [10]. Так чи інакше прогностична цінність інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ) та IL-4 як основних представників Th1 та Th2, а також вплив VD на їх продукцію у дітей, схильних до повторних епізодів БОС, досі залишається незрозумілим.

З огляду на те, що близько 76,8 % дітей раннього віку мають недостатній рівень забезпеченості VD [7], а також встановлений останніми дослідженнями зв'язок між низькими рівнями VD і підвищеною сприйнятливістю до інфекцій вірусної етіології, важливим є вивчення можливостей корекції статусу вітаміну VD з метою зниження частоти епізодів ГРВІ, в тому числі повторного БОС.

### Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування дітей, схильних до повторних епізодів БОС, шляхом корекції дефіциту VD на основі вивчення його впливу на клінічний перебіг захворювання, біохімічні та імунологічні параметри.

### Матеріали та методи

120 пацієнтів віком від 6 місяців до 3 років із клінічним діагнозом «гострий обструктивний бронхіт» були включені в дослідження за такими критеріями: належність до кавказької етнічної групи; інформована письмова згода батьків на участь у дослідженні; відсутність прийому системних глюкокортикостероїдів або антиконвульсантів в анамнезі; у дитини не визначалися прояви рахіту, захворювання бронхолегеневої системи або імунодефіцити. Дослідження проводили з січня 2016 по квітень 2017 рр. за згодою Комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».



Залежно від кількості епізодів БОС за останній рік діти були розподілені на дві групи: I групу склали 60 дітей з епізодичним БОС (менше трьох епізодів), II групу – 60 дітей із повторним БОС (3 і більше епізодів). Групи дослідження суттєво не відрізнялися між собою.

Усім дітям проводили клінічне обстеження на другу або третю добу від початку захворювання, а також ретельну оцінку анамнестичних даних, і в тому числі тих, що впливають на рівень забезпеченості VD. Серед інших факторів оцінювався показник перебування на сонці з 10-ї до 15-ї години дня мінімальною тривалістю 15 хвилин. Рівень інсоляції вважали низьким, якщо цей показник складав менше 15 діб на місяць, помірним – від 15 до 30 діб на місяць, а показник 30 діб і більше оцінювався як високий рівень інсоляції [11]. Для визначення ступеня тяжкості БОС, згідно з The Seattle Children's respiratory scoring tool, використовували такі критерії: частоту дихання (1–3 бали), наявність ретракції піддатливих місць грудної клітки та роздування крил носа (0–3 бали), диспное (0–3 бали), подовжений свистячий видих (wheezing) при аускультатії (0–3 бали). Ступінь важкості БОС оцінювався як легкий при сумі в 1–3 бали, середньоважкий – 4–7 балів, важкий – 8–12 балів [12].

Лабораторні дослідження проводились у лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Аптеки медичної академії» та включали визначення концентрації 25-гідрокси-вітаміну-D (25(OH)D) в сироватці крові електрохемілюмінісцентним методом двічі: на початку дослідження та через 12 місяців після застосування вітаміну D<sub>3</sub>. Крім того, у гострий період захворювання визначали вміст IFN- $\gamma$  і IL-4 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу, загального кальцію (Ca) та магнію (Mg) за загальноприйнятими методиками. Рівень забезпеченості VD оцінювали згідно з рекомендаціями Endocrine Practice Guidelines Committee (M.F. Holick, 2011): достатнім рівнем вважали показник 25(OH)D в сироватці крові 30 нг/мл і більше, недостатність діагностували при рівні 20–29 нг/мл та дефіцит, якщо показник 25(OH)D у сироватці крові був нижче 20 нг/мл [4].

30 дітям із повторним перебігом захворювання (III група), рандомізованих з II групи дослідження, призначався препарат вітаміну

D<sub>3</sub> у дозі 1000 МО щодня протягом року, за винятком літніх місяців. Водночас інші 30 пацієнтів із повторним БОС, які не отримували вітамін D<sub>3</sub>, протягом року склали IIб групу. Доза препарату вітаміну D<sub>3</sub> була обрана з урахуванням рекомендацій V Конгресу педіатрів України (2008) та методичних рекомендацій із лікування та профілактики дефіциту вітаміну D для населення країн Центральної Європи (2013) [6, 13]. Катамнестичне спостереження тривало 12 місяців та включало оцінку ефективності застосування вітаміну D<sub>3</sub> за динамікою 25(OH)D у сироватці крові та на підставі частоти епізодів БОС.

Контрольну групу склали 30 здорових дітей відповідного віку, які не мали хронічних захворювань, гострої респіраторної патології на момент огляду та епізодів БОС в анамнезі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Враховуючи те, що переважна більшість отриманих даних характеризувалися типом розподілу, що відрізняється від нормального, при статистичному аналізі використовувались непараметричні показники: медіана (Me), нижній і верхній квартилі (Q25 та Q75). Достовірність відмінностей відносних показників оцінювалася з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона та для кількісних ознак – U-критерій Манна-Уїтні. T-критерій Вілкоксона застосовували при порівнянні кількісних показників у динаміці. Для визначення зв'язку між кількісними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена та відношення шансів (OR) між якісними показниками. Розрахунок відносного ризику (RR) використовували при вивченні факторів ризику. Різниця між показниками, що порівнювалися, вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

Початок захворювання у дітей із повторним БОС характеризувався появою фебрильної лихоманки в 55 % випадків та катарального синдрому в 95 % випадків, тахіпное реєструвалося в 93,2 % пацієнтів. Клінічна характеристика повторного БОС порівняно з такою у дітей з епізодичним БОС представлена в таблиці 1. За нашими даними, клінічні прояви синдрому дихальної недостатності II ступеня частіше



реєструвались у дітей II групи, ніж у I групі (43,3 % проти 13,3 % відповідно,  $\chi^2=13,30$ ,  $p<0,001$ ). Порівняльний аналіз ступеня тяжкості захворювання виявив, що у пацієнтів

II групи важкий перебіг епізоду бронхообструкції реєструвався вдвічі частіше, ніж у дітей I групи (23,3 % і 10,0 % відповідно,  $\chi^2=4,50$ ,  $p=0,034$ ).

Таблиця 1

### Клінічні прояви повторного БОС у дітей раннього віку

Симптом	II група, n=60		I група, n=60		p*
	абс.	%	абс.	%	
Фебрильна лихоманка	33	55,0	30	50,0	0,583
Тахіпноє в спокої	56	93,3	50	83,3	0,088
Подовжений свистячий видих	39	65,0	14	23,3	<0,001
Ретракція грудної клітки	28	46,6	12	20,0	0,002
Хрипи при аускультатії	60	100,0	60	100,0	
SpO <sub>2</sub> ≤ 92%	2	3,3	2	3,3	

Примітка: \* – достовірність відмінностей  $p$  визначена за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Вивчення даних анамнезу показало, що досліджувані групи не відрізнялися між собою за тривалістю грудного вигодовування та частотою виявлення захворювань перинатального періоду. Суттєвої різниці між групами не простежувалося й у відношенні частоти виявлення atopічних захворювань, проте обтяжений алергологічний анамнез у родичів дітей із повторними епізодами БОС траплявся втричі частіше, ніж в I групі (36,7 % і 11,7 % відповідно,  $p=0,003$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона). За наявності atopічних захворювань у одного із батьків імовірність повторних епізодів бронхообструкції зростає майже вдвічі (RR=1,817; 95 % CI 1,322–2,496;  $p<0,001$ ). Серед інших досліджуваних анамнестичних показників виявлено, що куріння матері під час вагітності або після пологів частіше реєструвалось у дітей II групи, ніж в I групі (26,7 % проти 10 % відповідно,  $\chi^2=4,50$ ,  $p=0,034$ ). Також встановлено, що даний показник суттєво підвищував ризик розвитку повторного БОС (RR=1,470; 95 % CI 1,015–2,129;  $p=0,041$ ). Аналіз респіраторної захворюваності за останні 12 місяців показав, що середній показник кількості епізодів ГРВІ в другій групі був достовірно вищим, ніж у першій (4,5 (3,0;5,5) і 3 (2,0;5,0) відповідно,  $p<0,001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Розрахунок показників відносного ризику виявив, що ймовірність розвитку повторних епізодів БОС суттєво зростає за наявності повторних респіраторних інфекцій в анамнезі (RR=1,709; 95 % CI 1,103–2,649;  $p=0,016$ ).

Серед досліджуваних факторів, що впливають на рівень забезпеченості VD найбільші

відмінності стосувались рівня саплементатії холекальциферолу, водночас досліджувані групи не відрізнялися між собою за показниками прийому вітаміну D під час вагітності, щоденних прогулянок і рівня інсоляції. За нашими даними, рівень саплементатії вітаміну D у дітей із повторним БОС як на першому році життя, так і на момент огляду був набагато нижчим, ніж аналогічні показники у дітей з епізодичним БОС ( $p=0,003$  і  $p<0,001$  відповідно). Враховуючи вищенаведене, наступний крок нашого дослідження полягав у вивченні рівня забезпеченості VD у дітей досліджуваних груп.

Отримані результати продемонстрували, що у дітей із повторним БОС середній вміст 25(OH)D у сироватці крові був значно нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл і 33,0 (28,19; 41,97) нг/мл відповідно,  $p<0,001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Сироватковий рівень 25(OH)D у дітей I групи достовірно не відрізнявся від відповідного показника групи контролю (33,0 (28,19; 41,97) нг/мл проти 37,96 (26,47; 43,52) нг/мл відповідно,  $p=0,444$  за U-критерієм Манна-Уїтні), проте у дітей II групи був достовірно нижчим порівняно з групою контролю (13,68 (7,96; 19,51) нг/мл проти 37,96 (26,47; 43,52) нг/мл відповідно,  $p<0,001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). У ході подальшого вивчення особливостей статусу VD у дітей досліджуваних груп ми встановили, що оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові набагато частіше реєструвався у дітей I групи, водночас у II групі переважали діти з дефіцитом VD.



Нами була проведена оцінка рівня забезпеченості VD в обстежених пацієнтів залежно

від ступеня важкості перебігу захворювання. Отримані дані представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Показники сироваткової концентрації 25(OH)D у дітей із БОС залежно від ступеня важкості його перебігу, Me (Q25;Q75)**

Перебіг БОС	Кількість дітей, n	Рівень 25(OH)D у сироватці крові (нг/мл)
легкий	31	33,0 (25,74; 43,59)*
середньоважкий	69	21,03 (10,96; 29,93)
важкий	20	22,48 (12,75; 30,68)

Примітка: \* – достовірність відмінностей при порівнянні між групами 95 % ( $p < 0,05$ ) за U-критерієм Манна-Уїтні.

Як видно з отриманих даних, для дітей із легким ступенем важкості БОС був характерний достатній рівень забезпеченості VD, водночас пацієнти, у яких спостерігався середньоважкий або важкий перебіг захворювання, мали недостатній рівень 25(OH)D у сироватці крові. До того ж ми виявили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та важкістю перебігу БОС ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,008$ ) і частотою його епізодів ( $r = -0,27$ ,  $p = 0,002$ ). Також встановлено, що дефіцит 25(OH)D у сироватці крові в кілька разів підвищував ризик формування повторного перебігу захворювання ( $RR = 4,347$ ; 95 % CI 2,752–6,866;  $p < 0,001$ ).

З огляду на те, що серед усіх досліджуваних факторів, що визначають рівень забезпеченості VD єдиним достовірним виявився рівень його саплементації, ми вивчали особливості статусу VD у дітей із БОС залежно від даних щодо прийому холекальциферолу. За нашими результатами, 32,5 % пацієнтів

із БОС приймали вітамін D на момент обстеження, проте більша частина хворих (67,5) % його не отримували. Середній вміст 25(OH)D у крові при відсутності регулярного прийому вітаміну D був вдвічі нижчим, ніж у пацієнтів, які отримували його щодня в дозі 500–1000 МО (15,98 (10,96; 24,47) нг/мл і 33,26 (30,61; 45,77) нг/мл відповідно,  $p < 0,001$  за U-критерієм Манна-Уїтні). Розрахунок показників відносного ризику показав, що відсутність саплементації холекальциферолу в кілька разів підвищує ризик виникнення дефіциту VD ( $RR = 7,383$ ; 95 % CI 2,448–22,261;  $p < 0,001$ ). Також високий ризик розвитку дефіциту VD спостерігався в дітей старше 18 місяців ( $RR = 1,929$ ; 95 % CI 1,197–3,111;  $p = 0,007$ ).

Дослідження показників мінерального обміну показало, що за рівнем Ca і Mg у сироватці крові досліджувані групи не відрізнялися (табл. 3).

Таблиця 3

**Середній рівень загального кальцію та магнію в сироватці крові у дітей досліджуваних груп, Me (Q25;Q75)**

Показник (ммоль/л)	I група, n=60	II група, n=60	p*
Ca	2,48 (2,36; 2,66)	2,49 (2,37; 2,65)	0,665
Mg	0,95 (0,89; 1,06)	0,98 (0,87; 1,05)	0,958

Примітка: \* – достовірність відмінностей  $p$  визначена за U-критерієм Манна-Уїтні.

Відомо, що направленість імунної відповіді залежить від функціонального балансу Th 1-го та 2-го типу. З огляду на це ми вивчали особливості продукції IFN- $\gamma$  і IL-4 у сироватці

крові у дітей досліджуваних груп як основних представників Th1 та Th2 типу імунних реакцій (табл. 4).



Таблиця 4

**Показники сироваткових концентрацій IFN- $\gamma$  та IL-4 у дітей досліджуваних груп, Me (Q25;Q75)**

Показник	II група, n=60	I група, n=60	p*
IFN- $\gamma$ , пг/мл	21,08 (8,57; 37,03)	22,69 (8,98; 41,44)	0,381
IL-4, пг/мл	2,26 (2,05; 2,41)	2,37 (2,12; 2,64)	0,012

Примітка: \* – достовірність відмінностей p визначена за U-критерієм Манна-Уїтні.

Отже, згідно з даними таблиці 4, достовірної різниці між групами за вмістом IFN- $\gamma$  у крові не було, тим часом сироватковий рівень IL-4 у дітей із повторним БОС був дещо нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС та зворотно корелював зі ступенем тяжкості епізоду ( $r=-0,28$ ,  $p=0,030$ ). В ході дослідження ми також виявили прямий кореляційний зв'язок між вмістом IFN- $\gamma$  та IL-4 у сироватці крові у дітей II групи ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), при цьому жоден з імунологічних показників не корелював із сироватковим рівнем 25(OH)D в обох досліджуваних групах. Таким чином,

нами не було отримано свідцтв про переважання Th2-відповіді у дітей із повторними епізодами БОС.

Враховуюче те, що в нашому дослідженні рівень 25(OH)D у сироватці крові корелював як зі ступенем тяжкості БОС, так і з частотою його епізодів, ми застосовували препарат холекальциферолу (вітамін D3) з метою корекції порушень рівня забезпеченості VD у дітей із повторним БОС, у переважній більшості яких виявлено дефіцит 25(OH)D в сироватці крові. Дані щодо рівня забезпеченості VD у динаміці відображені на рисунку 1.

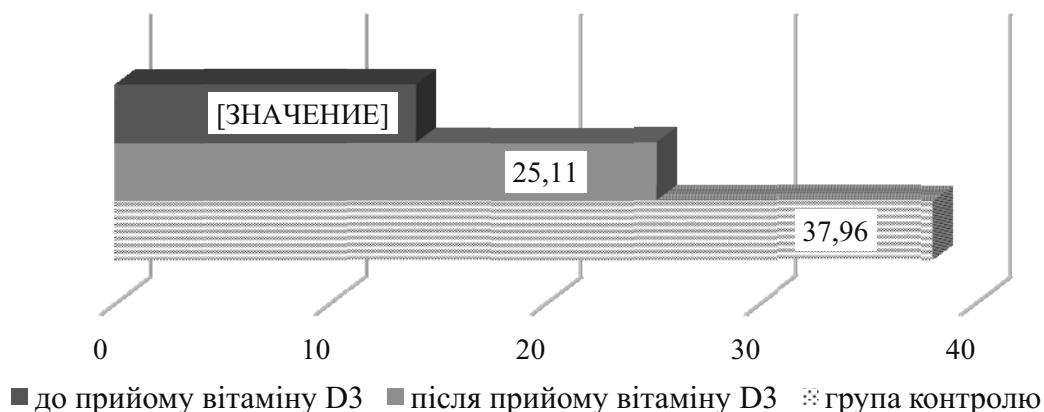


Рис. 1. Динаміка середніх показників (Me) 25(OH)D у сироватці крові у дітей із повторним БОС.

Як свідчать отримані дані, у пацієнтів із повторним БОС після прийому холекальциферолу спостерігалось достовірне зростання середньої концентрації 25(OH)D у сироватці крові у порівнянні з його рівнем, визначеним на початку дослідження. Ми також виявили суттєві зміни в статусі VD у вигляді зменшення частки пацієнтів із дефіцитом VD при одночасному зростанні частки пацієнтів, які мали оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові.

Ефективність проведеної корекції порушень рівня забезпеченості VD у дітей із повторним БОС оцінювали не тільки за динамікою сироваткового рівня 25(OH)D, але й на підставі динаміки частоти епізодів БОС. Індивідуальний аналіз частоти БОС протягом року спостереження виявив достовірну різницю між IIa і IIб групами за даним показником (табл. 5).

Таблиця 5

**Частота епізодів БОС у дітей досліджуваних груп**

Кількість епізодів БОС упродовж року	Па група, n=30		Пб група, n=30		p*
	абс.	%	абс.	%	
1-2	19	63,4	15	50,0	0,297
3	3	10,0	9	30,0	0,107
4			5	16,7	
відсутні	8	26,6	1	3,3	0,030

Примітка: \* – достовірність відмінностей *p* визначена за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Наведені в таблиці 5 дані свідчать, що частота реєстрації 3 і більше епізодів БОС на рік у дітей Пб групи була достовірно вищою порівняно з пацієнтами Па групи (46,7 % і 10 % відповідно,  $\chi^2=8,20$ ,  $p=0,004$ ). Водночас серед пацієнтів, які отримували холекальциферол, частка тих, які не мали жодного епізоду БОС

протягом року була набагато вищою, ніж в Пб групі (26,6 % і 3,3 % відповідно,  $\chi^2=4,71$ ,  $p=0,030$ ).

При вивченні особливостей перебігу БОС на тлі проведеної корекції статусу VD та за її відсутності виявлені суттєві відмінності між групами (рис. 2).

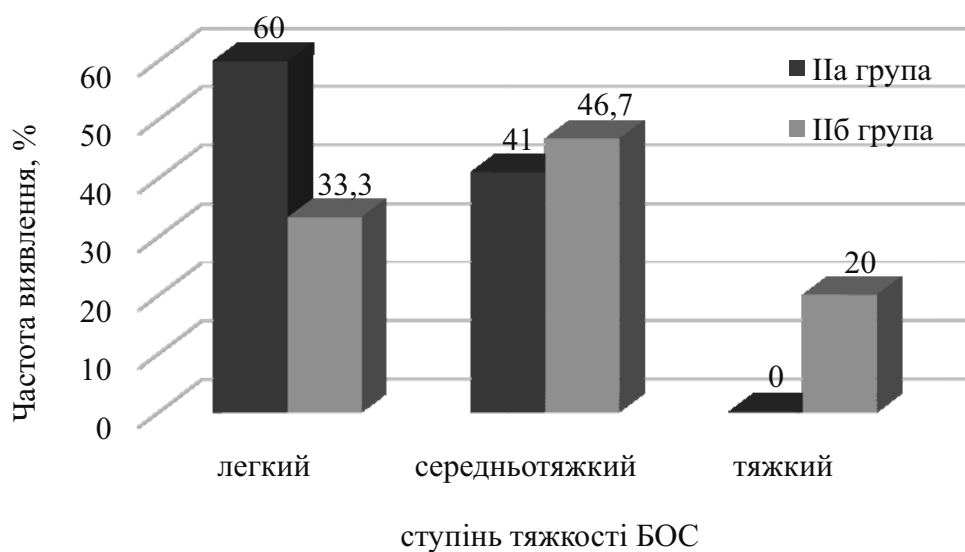


Рис. 2. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за важкістю перебігу БОС (%).

Як видно з отриманих результатів, частота виявлення пацієнтів із середньоважким перебігом захворювання була майже однаковою в обох групах ( $p=0,602$  за критерієм  $\chi^2$  Пірсона), водночас діти з легким перебігом БОС достовірно переважали в Па групі, ніж в Пб групі ( $\chi^2=4,28$ ,  $p=0,038$ ). Крім того, важкий перебіг БОС не реєструвався у пацієнтів, яким проводили корекцію рівня забезпеченості VD на відміну від пацієнтів, які не приймали холекальциферол.

**Обговорення.** Результати проведеного дослідження показали, що у дітей раннього віку

за наявності повторних епізодів БОС в анамнезі захворювання характеризується більш важким перебігом та супроводжується розвитком синдрому дихальної недостатності.

Особлива увага багатьох вчених досі приділяється вивченню найбільш значимих клініко-анамнестичних предикторів розвитку повторної бронхіальної обструкції на фоні ГРВІ у дітей раннього віку. Деякі дослідження вказують на певний зв'язок між частотою епізодів БОС та обтяженим сімейним алергологічним анамнезом, наявністю atopічних захворювань у дитини, пасивним курінням,



віком пацієнтів, раннім початком захворювання, частотою ГРВІ (6 і більше епізодів за рік), тривалістю грудного вигодовування [14, 15, 16]. За нашими даними, формуванню повторної бронхіальної обструкції в дітей перших трьох років життя значно сприяли обтяжений сімейний алергоанамнез, що збігається з результатами дослідження Olivia A. A. Costa Bessa et al. (2014) та S.J. Niruban et al. (2014) [14, 17]. Куріння матері під час вагітності або після пологів – також вагомих фактор ризику повторного БОС у дітей раннього віку. Крім того, рекурентні респіраторні інфекції в анамнезі сприяли повторному перебігу захворювання, що узгоджується з даними О.Є. Абатурова і співавт. (2015). Серед усіх досліджуваних факторів на частоту БОС у найбільшій мірі впливав рівень VD [18].

За останні десять років значно зросла кількість наукових досліджень, які демонструють вплив VD на частоту й тяжкість перебігу інфекційних захворювань вірусної етіології. Ризик гострих респіраторних захворювань із рекурентним перебігом підвищується за наявності недостатнього рівня забезпеченості VD [19]. За результатами нашого дослідження, у переважній більшості пацієнтів із повторним перебігом БОС рівень забезпеченості VD відповідав критеріям дефіциту. Аналогічні результати були отримані в дослідженні Santosh Prasad et al. (2016) [20]. Крім того, за наявності низького рівня забезпеченості VD захворювання характеризується більш важким перебігом.

Зрозуміло, що рівень забезпеченості VD залежить від багатьох чинників, починаючи з географічних (широта, сезон року, час доби, тінь, забрудненість повітря) і закінчуючи нутритивним статусом та наявністю супутніх захворювань. Так чи інакше в нашому дослідженні рівень саплементатії холекальциферолу та вік пацієнтів виявилися найбільш вагомими. Нами встановлено, що при відсутності регулярного застосування вітаміну D рівень 25(OH)D у сироватці крові був вдвічі нижчим, ніж за наявності постійного прийому даного вітаміну. Отже, максимальний ризик виникнення дефіциту VD визначався у дітей старше 18 місяців та у тих, які зовсім не отримували вітамін D у профілактичній дозі протягом перших трьох років життя. Проте у дослідженні Durmaz et al. (2013), навпаки, регулярний прийом холекальциферолу не мав суттєвого впливу на рівень забезпеченості VD [21].

Незважаючи на високий рівень дефіциту VD у дітей із повторними епізодами БОС, порушень кальцієвого дисбалансу ми не виявили.

Вивчення особливостей продукції IFN- $\gamma$  та IL-4 в крові у дітей із повторними епізодами БОС в анамнезі не виявило суттєвих змін у порівнянні з пацієнтами з епізодичним БОС. У обох випадках перебіг захворювання супроводжувався однаковою підвищенням рівня IFN- $\gamma$  в гострому періоді захворювання, що пояснюється фізіологічною активацією Th1-імунних реакцій при вірусних інфекціях. З іншого боку, ми не виявили ознак переважання Th2-імунної відповіді у дітей із повторним БОС, оскільки рівень IL-4 виявився навіть нижчим, ніж у пацієнтів з епізодичним БОС, що не мало суттєвого клінічного значення. Виявлений взаємозв'язок між досліджуваними імунологічними показниками у дітей із повторними епізодами БОС свідчить про нормальну взаємодію між Th1 і Th2 типу імунних реакцій у ході перебігу захворювання. Згідно з літературними даними, VD є прямим та непрямим регулятором T-клітин [6]. Проте в нашому дослідженні ніяких взаємозв'язків між 25(OH)D у сироватці крові та показниками цитокінового профілю ми не виявили.

Отримані нами дані щодо проведеної корекції дефіциту VD у дітей раннього віку, схильних до повторних епізодів БОС, свідчать про позитивний вплив щоденного застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО не тільки на частоту епізодів БОС, але й на тяжкість його перебігу. По-перше, наприкінці дослідження серед обстежених пацієнтів спостерігалось підвищення рівня забезпеченості VD вдвічі при одночасному зменшенні частки пацієнтів зі встановленим дефіцитом на 50 %. По-друге, частота повторних епізодів БОС протягом року на фоні застосування вітаміну D3 зменшилася на 20 % у порівнянні з пацієнтами, яким не проводилась корекція статусу VD. Крім того, серед пацієнтів, які отримували вітамін D3 важкий перебіг захворювання не реєструвався на відміну від дітей, яким не призначався вітамін D3. Так, за даними дослідження Adrian R. Martineau et al. (2017), застосування вітаміну D знижує ризик інфекцій верхніх дихальних шляхів серед усіх учасників віком від 0 до 95 років, і в тому числі у дітей раннього віку [22].

## Висновки

1. Дефіцит 25(OH)D у крові є одним із основних факторів ризику формування повторних епізодів БОС у дітей раннього віку.





Більш того, за наявності низького рівня забезпеченості VD (показник 25(OH)D у сироватці крові нижче 30 нг/мл) захворювання характеризується більш важким перебігом. У свою чергу, розвиток недостатності або дефіциту VD у найбільшій мірі визначається низьким рівнем його саплементації.

2. Серед інших факторів ризику повторного перебігу захворювання ми виявили обтяжений сімейний алергологічний анамнез, куріння матері під час вагітності або після пологів, повторні респіраторні інфекції в анамнезі.

3. Імунологічні параметри, а саме: рівень IFN- $\gamma$  та IL-4 в гострій фазі захворювання не можуть розглядатись як предиктори повторних епізодів БОС і не пов'язані з сироватковим рівнем 25(OH)D.

4. Застосування препарату вітаміну D3 у дозі 1000 МО/добу протягом року у дітей раннього віку, схильних до повторного перебігу БОС, дозволяє зменшити як частоту, так і важкість його епізодів, а також підвищити рівень 25(OH)D у сироватці крові.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров О.Є. Молекулярні механізми формування повторних гострих обструктивних бронхітів у дітей раннього віку / О. Є. Абатуров, О. О. Русакова // Медичні перспективи. – 2015. – Т. 20, № 2. – С. 88–94. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр\\_2015\\_20\\_2\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2015_20_2_16).
2. Юлиш Е.И. О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Е.И. Юлиш, Ю.А. Сорока, О.Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – Т. 41, № 6. – С. 85–88.
3. Stephen Oo. The wheezing child: an algorithm / Oo. Stephen, Peter Le Souëf // Australian Family Physician. – 2015. – Vol. 44, № 6. – P. 360–364. Режим доступу до журн. : <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Lee J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients / Ji Yeon Lee, Tsz-Yin So, Jennifer Thackray // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 277–291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
5. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents / Michelle Science, Jonathon L. Maguire, Margaret L. Russell [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 57, №3. – P. 392–397. doi: 10.1093/cid/cit289.
6. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / За ред. проф. В.В. Поворознюка, проф. П. Плудовські. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. – 262 с.
7. Квашніна Л.В. Вітамін D у різні періоди дитинства: що знаємо, що треба пам'ятати і що забули / Л.В. Квашніна // Здоров'я України. – грудень 2017. – С. 29–31.
8. Antimicrobial implications of vitamin D / D.A. Youssef, Christopher WT Miller, Adel M El-Abbassi [et al.] // Dermatoendocrinol. – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 220–229. doi: 10.4161/derm.3.4.15027.
9. Абатуров А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров, Н.Ю. Завгородняя // Здоровье ребенка. – 2012. – Т.36, № 1. – С. 105–111.
10. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis / Kosuke Miyauchi // Viral Immunology. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 421–430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
11. Holick Michael F. Vitamin D: A D-Lightful Vitamin for Health / Michael F. Holick // Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 255–267. doi: 10.1177/0148607111430189.
12. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis / Shawn L. Ralston, Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner [et al.] // Pediatrics. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1474–1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
13. Майданник В.Г. Современные подходы к профилактике и лечению витамин D-дефицитного рахита с позиции доказательной медицины / В.Г. Майданник, С.М. Демчук. – Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т.8, №1. – С. 133–143.
14. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life / Olivia A. A. Costa Bessa, Álvaro J. Madeiro Leite, Dirceu Solé [et al.] // Jornal de Pediatria. – 2014. – Vol. 90, № 2. – P. 190–196. doi: 10.1016/j.jpedp.2013.08.005.
15. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem / Abdulbari Bener, Mohammad S. Ehlayel, Hale Z. Bener [et al.] // J. Family Community Med. – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.



16. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life / Weiguo Yao, Florencia M. Barbé-Tuana, Conrado J. Llapur [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 483–488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
17. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children / S.J. Niruban, K. Alagiakrishnan, J. Beach [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2014. – Vol. 68, № 12. – P. 1–7. doi: 10.1038/ejcn.2014.121.
18. Абатуров О.Є. Прогнозування індивідуального ризику бронхіальної обструкції при гострих бронхітах у дітей раннього віку / О.Є. Абатуров, О.О. Русакова // *Здоровье ребенка.* – 2015. – Т.60, № 1. – С. 55–60. Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2015\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_1_11).
19. Del Fiol FS. Vitamin D and respiratory infections / Fernando de Sa Del Fiol, Silvio Barberato-Filho, Luciane Cruz Lopes // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 355–361. doi: 10.3855/jidc.5711.
20. Prasad S. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario / S. Prasad, R. Rana, R. Sheth // *J Clin Diagn Res.* – 2016. – Vol. 10, № 2. – P. 18–21. doi: 10.7860/JCDR/2016/17318.7287.
21. Durmaz C. Serum Vitamin D Levels Among Recurrently Wheezy Infants / C. Durmaz, S. Asilsoy, B. Güç Usta // *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* – 2013. – Vol. 33, №6. – P. 1337–1343. doi: 10.5336/medsci.2012-30610.
22. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / Adrian R Martineau, David A Jolliffe, Richard L Hooper [et al.] // *BMJ.* – 2017. – P. 356–369. doi:10.1136/bmj.i6583.

## REFERENCES

1. Abaturov OE, Rusakova OO. Molecular mechanisms of formation of recurrent acute obstructive bronchitis in young children. Medical perspectives. 2015;20(2):88-94. Availability: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp\\_2015\\_20\\_2\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2015_20_2_16). (in Ukrainian).
2. Yulish EI, Soroka YA, Chernyisheva OE. About risk factors of bronchial obstructive syndrome in children of early age. *Zdorov'ye Rebenka.* 2012;41(6):85-88. (In Russian).
3. Oo Stephen, Peter Le Souëf. The wheezing child: an algorithm. *Australian Family Physician.* 2015 June;44(6):360-364. Availability: <http://www.racgp.org.au/afp/2015/june/the-wheezing-child-an-algorithm>.
4. Lee JY, So TY, Thackray J. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. 2013;18(4):277-291. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
5. Science M, Maguire JL, Russell ML, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;57(3):392–397. doi: 10.1093/cid/cit289.
6. Povoroznyuk VV, Pludowski P. Vitamin D deficiency and insufficiency: epidemiology, diagnosis, prophylaxis, treatment. Donetsk: Publishing House Zaslavsky; 2014:262. (in Ukrainian).
7. Kvashnina LV. Vitamin D in different periods of childhood: what we know, what to remember and what we forgot. *Health of Ukraine.* December 2017:29-31. (in Ukrainian).
8. Youssef DA, Christopher WT Miller, Adel M El-Abbassi, et al. Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinology.* 2011;3(4):220-229. doi: 10.4161/derm.3.4.15027.
9. Abaturov OE, Zavgorodnyaya NY. Vitamin D-dependent products of antimicrobial peptides. *Zdorov'ye Rebenka.* 2012;36(1):105-111. (in Russian).
10. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis. *Viral Immunology.* 2017;30(6):421-430. doi: 10.1089/vim.2017.0018.
11. Holick MF. Vitamin D: A D-Lightful Vitamin for Health. *Endocrinol. Metab.* 2012;27(4):255-267. doi: 10.1177/0148607111430189.
12. Shawn L. Ralston, Allan S, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 November;134(5):1474-1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.
13. Majdannyyk VG, Demchuk SM. Modern approaches to the prevention and treatment of vitamin D-deficient rickets from the standpoint of evidence-based medicine. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology.* 2015;8(1):133-143. (in Russian).
14. Bessa OAAC, Leite ÁJM, Solé D, Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *Jornal de Pediatria.* 2014;90(2):190-196. doi: 10.1016/j.jpdp.2013.08.005.



15. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J. Family Community Med.* 2014 Sep-Dec;21(3):154–161. doi: 10.4103/2230-8229.142967.
16. Yao W, Barbé-Tuana FM, Llapur CJ, et al. Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life. 2010;126(3):483-488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
17. Niruban SJ, Alagiakrishnan K, Beach J, Senthilselvan A. Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2014;68(12):1-7. doi: 10.1038/ejcn.2014.121.
18. Abaturov OE, Rusakova OO. Prediction of the individual risk of bronchial obstruction in acute bronchitis in infants. *Zdorov'ye Rebenka.* 2015;60(1):55-60. Availability: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd\\_2015\\_1\\_11](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2015_1_11). (in Ukrainian).
19. Del Fiol FS, Barberato-Filho S, Lopes LC. Vitamin D and respiratory infections. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2015;9(4):355-361. doi: 10.3855/jidc.5711.
20. Prasad S, Rana RK, Sheth R. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario. *J Clin Diagn Res.* 2016 Feb;10(2):18-21. doi: 10.7860/JCDR/2016/17318.7287.
21. Durmaz C, Asilsoy S, Usta Güç B. Serum Vitamin D Levels Among Recurrently Wheezy Infants. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(6):1337-1343. doi: 10.5336/medsci.2012-30610.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356. doi:10.1136/bmj.i6583.

Отримано 14.05.18 р.



УДК 658.015.11.001+331.4(043)

## ПРОТОСИМПТОМИ - ДЕЗІНТЕГРОВАНІ СИМПТОМИ - МЕТРИЧНА ОСНОВА АНАЛІТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

**Торохтін О.М.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра біохімії, фармакології, фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини, м. Ужгород*

**Резюме.** Приймаючи клінічні симптоми як інтегративне об'єднання деякої множини первинних, метрично вимірних, параметрів, можливо віртуально проводити поділ – дезінтеграцію – розкладання клінічних ознак на елементарні складові.

**Ключові слова:** симптом, дезінтеграція, протосимптом.

**Protosymptoms – are disintegrated symptoms – metric base of analytical medicine**

*Torokhtin A.M.*

**Summary.** Clinical symptoms taken as integrated union of primary, metrically measured parameters makes possible virtual disassembly of clinical signs into basic elementary components.

**Key words:** symptom, desintegration, protosymptom.

### Вступ

Не потребує доведення факт, що більшість традиційних клінічних проявів не піддаються чіткій метричній реєстрації, а отже, і повноцінне адекватне формулювання математичної задачі біо-терапевтичного змісту, потрапляє у патову ситуацію, наслідком якої є: неможливість використання наявного математичного апарату для її розв'язання. У результаті виникає необхідність введення уточнюючих понять, бо саме наявність таких категорій, які здатні забезпечувати емпіричний облік біологічних подій – робить можливим розв'язання біологічно-терапевтичної задачі шляхом коректного метричного вираження вихідних умов та формулювання проблеми математичною 'мовою'. Саме тому, було запропоновано розглядати кожний конкретний клінічний симптом (а власне довільний фізіологічний чи патофізіологічний прояв) як інтегративне поєднання певної, для кожного симптому/проява своєї, чітко визначеної множини елементарних, метрично доступних, складових, які доцільно називати протосимптомами [3].

Однак, розглядаючи протосимптом як біо-математичну категорію, постає питання: чи усі протосимптоми (складові елементи симптому) рівноцінні [репрезентативно-інформаційно рівнопотужні] у метрично-емпіричному сенсі? Однозначна відповідь на це

питання: ні, позаяк деякі протосимптоми (як складові, що формують клінічний симптом), навіть будучи доступними для прямого вимірювання, – за своєю природою, – не є елементарними фізичними/хімічними явищами (слід розуміти – вони [є такими, котрі] інтегрують у собі (об'єднують/включають в себе), у свій прояв кілька більш простих явищ, а отже, у свою чергу, вони емпірично представляють собою високоорганізовані складно утворені об'єктивні інформативні 'продукти' (тобто у їх формуванні бере участь певна кількість простих процесів/явищ/елементів). Так, наприклад, більшість біохімічних показників є інтегральним результатом певної множини ферментативних перетворень та взаємодій; фізіологічні реакції та патофізіологічні процеси, – формуються багатьма простими функціонально різноорієнтованими (а подеколи і різноспрямованими) механізмами та взаємодіями. Будучи відносно простими, але не будучи елементарними, такі складені, не дезінтегровані (тобто не 'розбиті', не 'розділені' на складові елементи) протосимптоми можуть бути додатково дезінтегровані на більш прості складові. Однак, слід зауважити, що така дезінтеграція не є безкінечною. У процесі дезінтеграції клінічного симптому накопичується певна множина елементарних явищ/характеристик, що являють собою по-



вну необхідну і достатню множину елементів, які вичерпно характеризують (а фактично складають) явище (клінічний симптом, що дезінтегрується). Подальше уточнення такого прояву більш простими складовими вже не є можливим (тобто не існує більш простих явищ, які б його формували). Останнє можна було б сприймати як засновок того, що без досягнення остаточної дезінтеграції клінічної ознаки – використовувати ‘проміжні’ (а не остаточної, ‘абсолютні’) протосимптоми для математичного моделювання та розрахунків не є можливим. Але властивість протосимптомів до покрокової/етапної дезінтеграції не стоїть на заваді. Використання не остаточно дезінтегрованих протосимптомів допустиме, і навіть доцільне, із тою лише поправкою та усвідомленням, що розв’язок задачі, у таких випадках слід приймати як первинне (вторинне і так далі) наближення до остаточного розв’язку, який при використанні абсолютних (тобто уже неподільних) протосимптомів – буде ідеальним – остаточно розв’язком.

Неповнота, частковість, парціальність дезінтегрування протосимптомів на складові є наслідком: або неповних (сучасних) знань про певні біохімічні чи то патофізіологічні процеси, або результатом недостатньої емпірико-технологічної озброєності сучасних діагностично-реєстраційних засобів, що з часом буде подолано у міру вдосконалення інструментально-вимірвальних технологій та засобів реєстрації.

Необхідність введення коректної плинної метрики у множині біологічних об’єктів, що мають за своєю природою неперервний перебіг також є проблематичним, позаяк їх перманентне (моніторне) вимірювання стикається із явищем перервності окремих функціонально-фізіологічних реакцій (які функціонально та клініко-лабораторно дискретні, допускають лише квазімоніторність спостереження, а отже і дискретну реєстрацію емпіричних величин). Як наслідок, виникає необхідність екстраполювання проміжних етапів/фаз, що, на перший погляд, є доволі простим завданням. Однак, враховуючи перервність внутрішніх біосигнальних процесів, досліджувані показники реєструються, у таких випадках дискретно-кроковими емпіричними величинами. Останнє потребує введення уточнених категорій та принципів, які здатні реально відображати процеси у їх багатогранності та узгоджувати біологіч-

ні реалії із математичними вимогами, щодо опису таких об’єктів. Ці питання доволі успішно розв’язав ‘нечіткою математикою’ Лотфі Аліешкер Заде.

Слід також зауважити, що метрична ‘доступність’ певних параметрів, які являють собою важливі складові оцінки біологічних процесів (навіть при наявності інформації про їх присутність і важливість) нині не повністю реалізована і може слугувати лише засновком подальших розробок у даному напрямку. Однак, у теоретичному аспекті, виявлення та облік таких критеріальних складових є важливими і необхідними, бо відкриває ‘вузлові’ точки з’єднання принципів ланок механізмів регуляції біологічної системи як в умовах фізіологічних реакцій, так і в умовах патофізіологічних процесів. Власне, виокремлення усіх ланок регуляції (біосигналізації різних рівнів і різного характеру) є необхідною складовою поза залежністю від їх метричної доступності (зокрема для сучасної метрологічної техніки). Опосередковане вивчення таких ланок/складових створює підґрунття для належного повноцінного опису системи біологічного керування, а відтак віднаходження функціонально ушкоджених ланок із розробкою та використанням ефективних засобів корекції (клінічного) стану.

### Мета дослідження

Обґрунтувати необхідність та розробити варіант систематизації симптомів та (їх складових) протосимптомів (яким притаманні чіткі метричні характеристики), що представляють об’єктивний клінічний стан біологічного об’єкта; описати алгоритм дезінтеграції складних ознак (симптомів) на прості складові ознаки (протосимптоми); узагальнити підхід та критерії такої дезінтеграції довольного клінічного прояву задля адекватного представлення довольного клінічного стану/ прояву метрично вимірними параметрами, придатними для подальших прикладних розрахунків із використанням математичного апарату.

### Матеріали та методи

Використано номенклатурний перелік-дескриптор клініко-функціональних та лабораторних нормативних та патологічних проявів/характеристик клінічних станів; застосовано методологію дезінтеграції клінічних характеристик/проявів.



### Результати досліджень

При здійсненні дезінтеграційного процесу клінічних ознак, доцільно застосовувати однозначну термінологію. Серед дезінтеграційно-систематизаційних термінологічних категорій слід виокремлювати такі:

**-симптом**  $[S_k]$  – первинна макроознака клінічного рівня, об'єктивно присутня характеристика стану/клінічного прояву, що виявляється тактильно, аускультативно, візуально, параклінічно (яка власне потребує віртуальної дезінтеграції та метричного уточнення), де  $k$  – порядковий номер симптому в певному дескрипторі симптомів [3];

**-субсимптом**  $[a_m(x)]$  – ознака (клінічна, параклінічна), якій притаманні елементи вимірності (або градуїрованості за певною шкалою, як елемента 'нечіткої' математичної множини), однак її сумарне/інтегральне формування засноване/спирається на певну суму простих базисно-елементарних складових, чіткість вимірювання яких доступна, однак може варіювати в залежності від інших характеристичних елементів, а отже можливе подальше віртуальне дезінтегрування (конкретного субсимптому); субсимптом може бути прийнятий і як протосимптом низького рівня дезінтеграції (іншими словами, це протосимптом високого ієрархічного рівня)];

**-протосимптом**  $[a_m(x)]$  – параметрична (клініко-лабораторна) або функціональна ознака, що являє собою чітко вимірний елемент якості та/або кількості, розміру, сили або ж іншу вимірну характеристику, яка повно характеризує/відображає конкретний прояв. Однак, цей елемент у подальшому може бути віртуально дезінтегрований на складові [рівень дезінтегрованості протосимптому нижчий, аніж у субсимптому, однак вищий, аніж у абсолютного протосимптому]; протосимптом – однозначно ієрархічно нижчий, аніж субсимптом; протосимптоми, які виявляються в середині ланцюгів дезінтеграції, можна об'єднувати в категорію 'проміжні протосимптоми';

**-абсолютний протосимптом**  $[a_m(x)]$  – це фізична, хімічна (біохімічна) елементарна ознака, яка є чітко вимірною і однозначно відображає конкретний елемент функціонуючої системи та/або кількість певної функції організму/органу/тканини/клітини/біохімічної реакції і яка не піддається віртуальній дезінтеграції.

Із наведених вище категоріальних елементів формується перелік проміжних і абсолютних протосимптомів, що постійно може доповнюватися, наближаючись до вичерпного переліку, що включатиме як протосимптоми різних рівнів ієрархії (протосимптоми різного рівня дезінтеграції), так і абсолютні протосимптоми (максимального рівня віртуальної дезінтеграції).

Абсолютні протосимптоми, як зазначено, не піддаються подальшій дезінтеграції (тобто не можуть бути виділені більш прості складові, які його формують, що означає: вони базуються на емпіричному описі таких фундаментальних процесів, які вже не об'єднують більш прості явища. Скажімо, якщо мова йде про певний біохімічний процес, то це емпіричні, характеристичні параметри певної реакції, в остаточному варіанті її перебігу. Абсолютні протосимптоми визначаються/залежать тільки від кількості реакційно утвореного 'продукта' [що, однак, без сумніву, певним чином залежить від наявності субстрата, його кількості, порядку його надходження до юкстарекційного середовища, та його здатністю. вступати/входити в реакцію] та активності ензима, який каталізує цю конкретну реакцію [що, однак, також може певним чином залежити від певних зовнішніх впливів]. Проте, ці складові не відображають емпіричну величину абсолютного протосимптому, а лише вказують на можливі динамічні чинники, від яких вона залежить, а отже зазначені параметри можуть представляти собою певні рівні інших (симультанних/коекзистентних) протосимптомів.

Зазначимо, що кожен із протосимптомів унікально нумерований  $[a_m(x)]$ , де  $n$  – порядковий номер протосимптому у певному дескрипторі протосимптомів ( $n \in N$ );  $m$  – момент часу за певною часовою шкалою, що фіксує, коли здійснювалось 'зчитування' емпіричної величини параметра (протосимптому) за критеріальною шкалою ( $m \in N$ );  $x$  – власне емпірико-метричне значення цього параметра ( $x \in R$ ), зокрема:  ${}_1a$  – відобразатиме емпіричну величину першого параметра, за певним фіксованим їх переліком – і так само  ${}_2a$ ,  ${}_3a$ , ...  ${}_na$  – для другого, третього і так далі аж до певного  $N$ -го прояву/ознаки в загальній кількості протосимптомів], що дозволяє чітко їх виокремлювати і, крім того, надає можливість здійснювати побудови  $n$ -вимірних структур при моделюванні клінічних станів [1, 2, 3]. У

результаті отримуємо чітку метричну емпіричну характеристику ( $\mathbf{x}$ ) певного параметра  ${}_n\mathbf{a}$  в момент часу  $\mathbf{m}$ , що символічно може бути подана, як:  ${}_n\mathbf{a}_m(\mathbf{x})$ .

Відзначимо, що такі терміни-категорії, як субсимптом, протосимптом та абсолютний протосимптом у математично-символічному вираженні мають одне і те саме позначення –  $[{}_n\mathbf{a}_m(\mathbf{x})]$ , однак це не є ні недоліком, ні фактом неузгодженості, позаяк зазначені категорії у математичному сенсі абсолютно еквівалентні, бо відображають виключно певну характеристику, яка сама по собі не має ієрархічного змісту. Однак, слід зауважити, що вербальна інтерпретація такої відображає певний ієрархічний зміст та вказує відносну локалізацію цієї ознаки в структурі ієрархічної піраміди, а саме: **субсимптоми** – це фактично протосимптоми першого рівня ‘розкладу’ ознаки (високоінтегративні ознаки – низького рівня дезінтеграції) – допускають наявність додаткових підскладових елементів; **абсолютні протосимптоми** (низькоінтегративні ознаки – високого рівня дезінтеграції) – ознаки, для яких відсутні більш прості складові елементи-ознаки, що свідчить про неможливість подальшого ‘розбиття’ – дезінтеграції – цієї ознаки.

Розглядаючи об’єктивний прояв функціонування систем організму з метою аналізу

генезу цього конкретного клінічного симптому при патології (у його традиційно клінічному сенсі), який необхідно віртуально дезінтегрувати на множини простих складових, чітко емпірично вимірних діагностичних параметрів, що фактично його формують, позначимо такий вихідний симптом/клінічну ознаку, як  $S_k$  [де  $k$  – загальна кількість таких симптомів у медичній діагностичній практиці згідно з канонами пропедевтики]. Здійснимо перший крок дезінтеграції (‘розкладання’ певної клінічної інтегральної ознаки на складові елементи). У результаті виявимо/відкриємо ‘перші’ протосимптоми (субсимптоми) [як правило, два і більше (рис. 1А та 1В)], які у першому наближенні надають можливість здійснення метричної (нехай навіть і не високо чіткої) емпіричної характеристики конкретного клінічного ознаки (симптому/клінічного прояву –  $S_k$ ). Усі субсимптоми (протосимптоми низького рівня дезінтеграції [високого рівня ієрархії]) позначатимемо як:  ${}_n\mathbf{a}_m(\mathbf{x})$  (приймаючи певне попереднє ранжування використовуваних протосимптомів у значимості-порядку їх елементарності). Їх (ці протосимптоми) можна розглядати як первинну дезінтеграцію (або як перший ранг дезінтеграції (First Desintegration Rank [‘DR])).

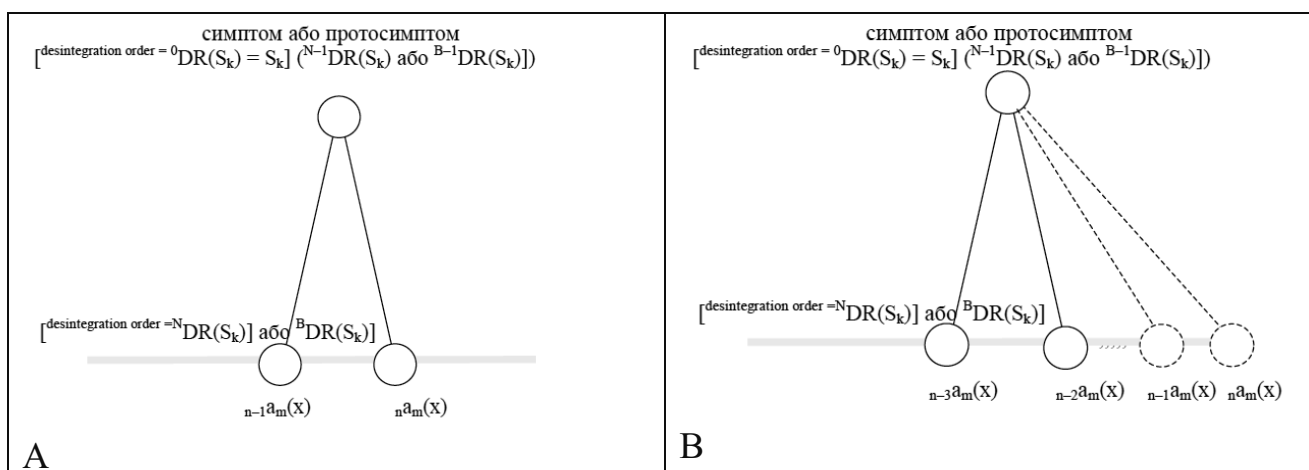


Рис. 1. Схема дезінтеграції симптому [або протосимптому високого порядку інтеграції] на протосимптоми [нищих порядків інтеграції]: А – на два; В – на три і більше протосимптомів. Власне схема одного (незалежного) кроку ‘галуження’ протосимптому (аналогічна будь-якому іншому кроку дезінтеграції).

Подальша дезінтеграція (новий крок дезінтеграції) – метричне ‘уточнення’ складових клінічних ознак – протосимптомів – здійс-

нюється аналогічно: кожний із протосимптомів передбачає пошук та виявлення більш простих складових [якщо така віртуальна



дезінтеграція ('розбиття') взагалі можлива щодо конкретного протосимптому, тобто якщо існують якісь певні складові, що формують цю ознаку].

Слід зауважити, що кожен із протосимптомів  $[a_m(x)]$  може бути названий/прийнятий і як окремий симптом  $S_{k+}$ , отримавши відповідний номер  $k$  у переліку симптомів, а відтак, він може бути прийнятий та розглядатися як вершина певної 'ієрархічної пірамідальної' структури, тобто може розглядатися як незалежна піраміда протосимптомів із вершиною  $S_{k+} \equiv [a_m(x)]$ .

Кожний крок дезінтеграції уточнює біохімізм, фізіологію, патофізіологію попереднього 'розщеплюваного' протосимптому і призводить до 'відкриття' підскладових (кількох протосимптомів), а отже має місце явище 'галуження' 'біфуркації'. Протосимптом **високого ієрархічного рівня**, тобто такий, що об'єднує велику кількість складових елементів, піддається віртуальному 'розщепленню' на протосимптоми більш **низького рівня інтеграції** і може 'розщеплятися' на:

- два протосимптоми (дві субскладові ознаки);

- три і більше субскладові ознаки.

До певної межі кожен протосимптом може бути в подальшому дезінтегрований на більш низько інтегровані протосимптоми, аж досягаючи в кінці дезінтегративного процесу – абсолютних протосимптомів.

Таке віртуальне 'розщеплення'-'галуження' – в остаточному варіанті (або на будь-якому етапі, тобто на будь-якому кроці наближення до остаточного результату) утворює 'ієрархічну піраміду' протосимптомів.

Критерієм систематизації рівнів використуваних для діагностики лабораторних параметрів для їх упорядкування і організації 'ієрархічної піраміди' протосимптоматичних рівнів слід вважати передування певних процесів, які відбуваються у послідовному ланцюзі біохімічних перетворень. У цьому аспекті проблемним питанням є аналіз циклічних процесів, у яких простежується внутрішня саморегуляція власного циклічного процесу. Циклічний процес у такому випадку слід приймати як єдину ланку, орієнтуючись на процеси, які передують цьому циклічному процесу, а також наступні ланки біохімічних перетворень.

Усі кроки розкладання ознак клінічного стану можна подати, як рівні віртуальної дезінтеграції (Desintegration Rank [DR]). Під рівнем дезінтеграції слід розуміти кількість кроків/ступенів/етапів 'розкладання' класичного клінічного симптому. Тобто кількість 'кроків' дезінтеграції, необхідних для досягнення абсолютного протосимптому – власне первинної елементарної складової, із множини об'єднання яких формуються протосимптоми. За аксіоматичним визначенням: сам симптом  $S_k$  слід вважати дезінтеграцією нульового рівня –  $0DR(S_k)$  – тобто таким, що відповідає певній клінічній ознаці  $nam(x)$ , що можна виразити таким чином:

$$S_k \equiv S_{k+} \equiv 0DR(S_k) \equiv nam(x);$$

подальша дезінтеграція симптому  $S_k$ , тобто дезінтеграція симптому  $S_k$  першого рівня –  $1DR(S_k)$  – відповідатиме переліку (об'єднанню) певних субсимптомів (протосимптомів  $[1am, 2am, 3am, \dots, n-jam]$ ), тобто:

$$1DR(S_k) = \cup [1am(x), 2am(x), 3am(x), \dots, n-jam(x)] \text{ і далі:}$$

$$2DR(S_k) = \cup [n-j-1am(x), n-j-2am(x), n-j-3am(x), \dots, n-2jam(x)]$$

...

на противагу субсимптому – можна означити і протосимптоми передбазисного рівня  $[B-1DR(S_k)]$ .

$$B-1DR(S_k) = \cup [n-3am(x), n-2am(x), n-1am(x), \dots, nam(x)].$$

протосимптоми базисного рівня – 'абсолютні' протосимптоми (базисні ознаки)  $[BDR(S_k)]$  – також складатимуть певний перелік, однак до цієї множини входять ознаки, які є фіналом віртуальної дезінтеграції і уже не піддаються подальшому 'розкладу':

$$BDR_{n-3}(S_k) = [n-3am(x)];$$

$$BDR_{n-2}(S_k) = [n-2am(x)];$$

$$BDR_{n-1}(S_k) = [n-1am(x)];$$

$$BDR_n(S_k) = [nam(x)].$$

де,  $BDR_{n-3}(S_k)$ ,  $BDR_{n-2}(S_k)$ ,  $BDR_{n-1}(S_k)$ , ...,  $BDR_n(S_k)$  – відповідно абсолютні протосимптоми, що дезінтеграційно компонують клінічний симптом  $S_k$ .

Власне базисний рівень – рівень 'абсолютних' протосимптомів (базисних ознак) – являє собою мету повної протосимптоматичної дезінтеграції біологічних саморегуляторних систем.

Узагальнено процес дезінтеграції можна представити схематично (рис. 2).



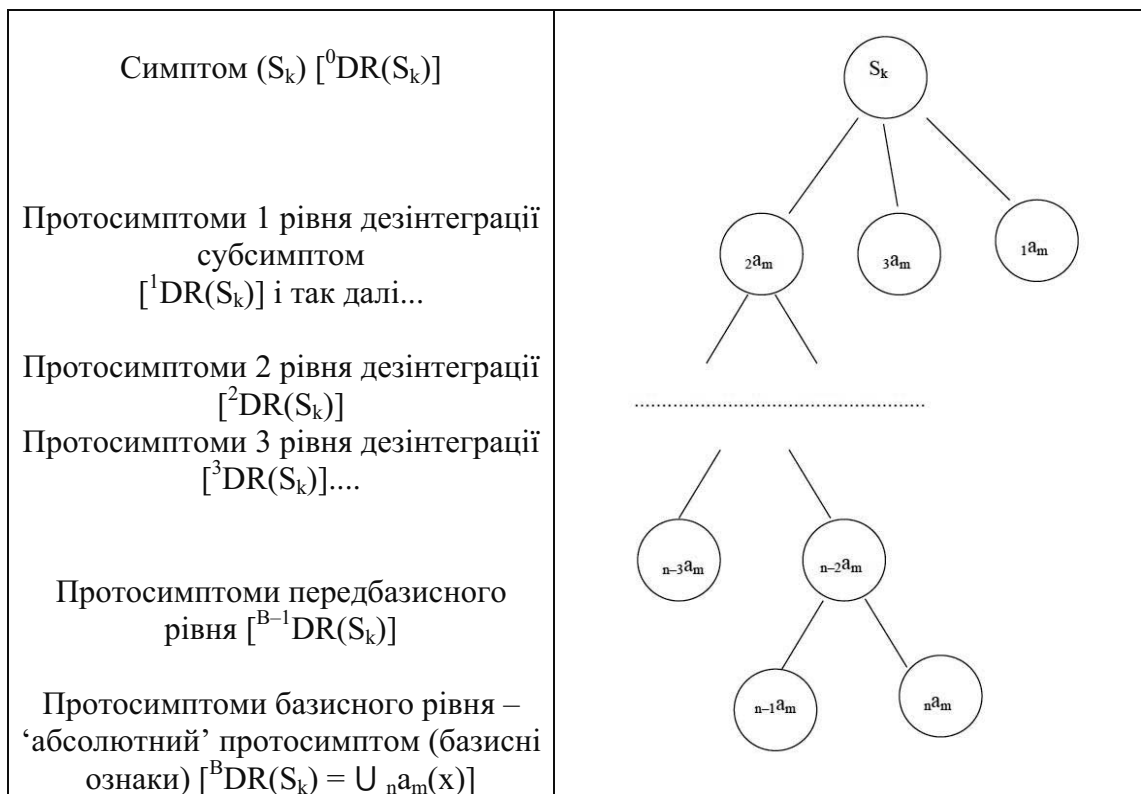


Рис. 2. Схема дезінтеграції [‘галуження’] протосимптомів) та структура систематизації ієрархічних рівнів протосимптомів.

Враховуючи те, що елементарні фізіологічні та патофізіологічні процеси залучаються до формування різних системних відповідей, то при дезінтеграції окремі протосимптоми (а відповідно і певні абсолютні протосимптоми, які лежать в їх основі) будуть включатися до складу різних протосимптомів більш високих порядків інтеграції (наприклад: у випадку, коли певна клініко-функціональна ознака є базисною у формуванні більш за-

гальних клініко-функціональних проявів). Таке об’єднання (як зворотний процес дезінтеграції) також узагальнюється ‘ієрархічною пірамідою’ протосимптомів. Схема такого ‘взаємопроникнення’ окремих протосимптомів до складу різних ‘ієрархічних пірамід’ (підпорядкованості елементарних і простих [більш високоорганізованих] протосимптомів, які з них формуються) показана на рисунку 3.

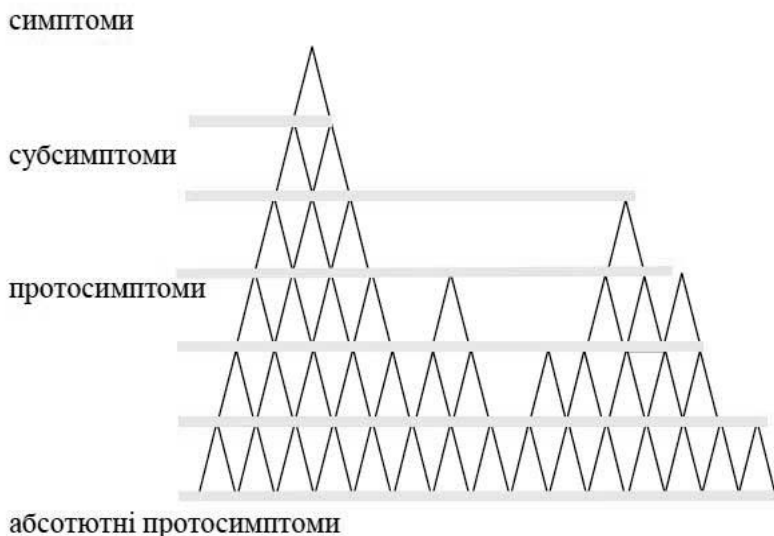


Рис. 3. Узагальнена схема ієрархічних рівнів протосимптомів, що організується при дезінтеграції [‘галуженні’] протосимптомів.



Висота 'ієрархічної піраміди' графічно інтерпретує віртуальну інтеграцію симптомів та протосимптомів і просторово визначає значимість кожного протосимптому в ранжуванні клініко-лабораторних ознак. Чим висота розміщення протосимптому в 'ієрархічній піраміді протосимптомів' нижча, тим значимість клінічної ознаки вища і навпаки – довгий ланцюг галуження характерний для клінічних ознак, які не мають чіткого діагностичного значення.

Категорія 'ієрархічна піраміда' протосимптомів – поняття, яке сукупно є необхідним (виникає інтуїтивно-необхідно) при тлумаченні матеріалу стосовно здійснення процесу віртуальної дезінтеграції симптому на протосимптоми (субсимптоми різних рівнів). Поняття 'різні рівні' протосимптому – дещо вербально уточнює сам перелік протосимптомів, як і використання/застосування поняття 'абсолютний' протосимптом – позаяк 'абсолютний рівень' – поняття абстрактне, однак, попри те, доволі чітко зазначає положення ознаки у відповідності до її реальної локалізації у структурі біохімічних процесів та значимості цих складових та сполук-субстратів-продуктів-метаболітів, які формують конкретну клінічну ознаку. Саме необхідність дезінтеграції певного клінічного симптому на однозначні метрично чітко вимірні складові передбачає виконання такого процесу певними кроками, кожен із яких призводить до виявлення, як мінімум, двох протосимптомів, але більш низького ієрархічного протосимптоматичного порядку. Таке 'галуження' є обов'язково кінечним – тобто таким, яке призводить до певних, надалі неподільних, абсолютних протосимптомів – протосимптомів базисного рівня, тобто до  $BDR(S_k) = U[n-3am, n-2am, n-1am, \dots, nam]$ .

Крім того, слід одразу зазначити, що рівні дезінтеграції являють собою відносні орієнтири і прикладного розрахунково-математичного значення не несуть, позаяк певні (одні й ті самі) субсимптоми/протосимптоми можуть займати різні рівні щодо різних симптомів (тобто певні протосимптоми можуть входити до складу різних симптомів на різних рівнях, так само як і певні протосимптоми можуть знаходитися на різних ієрархічних рівнях залежно від конкретного клінічного симптому, який дезінтегрується).

Для прикладних розрахунків при розв'язуванні задач – дезінтеграція може бути зупинена на будь-якому рівні. Однак, слід зауважити, що точність та аналітична глибина і достовірність отримуваних результатів повністю залежать від рівня дезінтеграції. Повна достовірність клінічної картини та урахування/контроль усіх динамічних зсувів – реалізується лише при досягненні абсолютних протосимптомів.

### Висновки

1. Концепція систематизації клінічних проявів, як інтегральне об'єднання протосимптомів, заснована на критеріальних диференційованих вимірних базисних (емпірично метрично досяжних) ознаках, які є основою віртуальної дезінтеграції клінічних проявів (на елементарні складові).

2. Складання ранжованої (протогоністичної) системи упорядкування клініко-лабораторних параметрів із виокремленням провідних, у рейтинговому сенсі, ознак дозволяє метрично точно оцінювати біологічну систему, крок за кроком наближаючись до вичерпного її опису.

3. Абсолютний протосимптоматичний опис клінічного стану (функціональної активності систем організму) дозволяє формулювати чіткий (традиційний та емпірично позавербальний) клінічний діагноз як просторово-координатну характеристику стану, а функціонування системи представляти як вихідні умови для математичної задачі, із наступним її розв'язанням, залучаючи відповідний математичний апарат.

4. Використання програмного забезпечення для розв'язку типових і казуалістичних клінічних задач, що заснований на дезінтеграційному описі стану досліджуваного об'єкта з використанням логіко-алгоритмічних взаємозв'язків, дає можливість автоматизувати процес діагностики із виокремленням основних патофізіологічних механізмів, а відтак бути підґрунтям для вибору ефективних (оптимальних) засобів терапії для відновлення максимально досяжної (резидуальної) функціональної здатності організму (у період відновлення після вщухання гострих явищ захворювання).



#### ЛІТЕРАТУРА

1. Торохтін О.М. Протосимптом – необхідна елементарна складова аналітичної медицини/ О.М. Торохтін // Проблеми клінічної педіатрії. – Ужгород. – 2016. – №1-2(31-32). – С. 10–18.
2. Торохтін О.М. Протосимптоматична систематизація клінічних станів / О.М. Торохтін // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21-22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полоники»). – Ужгород, 2017. – С. 359–361.
3. Торохтин А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). – Ужгород: Полиграфцентр «Лира», 2017. – 344 с.]

#### REFERENCES

1. Torokhtin O.M. Protosymptom – neobkhidna elementarna skladova analitychnoi medytsyny/ Torokhtin O.M. // Problemy klinichnoi pediatrii. – Uzhhorod. 2016. – №1-2(31-32). – S. 10–18.
2. Torokhtin O.M. Protosymptomatychna systematyzatsiia klinichnykh staniv / O.M. Torokhtin // Suchasni aspekty zberezhenia zdorovia liudyny. Zbirnyk prats X Mizhnarodnoi mizhdystsyplinarnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21-22 kvitnia 2017 roku sanatorii «Kvitka Polonyky»). – Uzhhorod, 2017. – S.359–361.
3. Torokhtin A.M. Analytycheskaia medytsyna (ynytsyatsyia kursa). – Uzhhorod: Polyhraftsentr «Lira», 2017. – 344 s.

Отримано 03.04.18 р.



УДК 615.1:54.057:577.15/.17(043.2)

## БАГАТОГРАННІСТЬ КЛІНІЧНИХ ЕФЕКТІВ, СПРИЧИНЕНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИМИ ЧИННИКАМИ - ОПОСЕРЕДКОВАНИЙ ДОКАЗ КОНФОРМАЦІЙНОЇ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ АКТИВНИХ САЙТІВ РЕЦЕПТОРІВ

*Торохтін О.М., \* Різак Г.В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра біохімії, фармакології, фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини,  
\* хімічний факультет, кафедра органічної хімії, м. Ужгород*

**Резюме.** Вплив терапевтичних чинників реалізується через рецепторні структури. Функція рецепторів подібна до взаємодії 'субстрата' з 'ензимом'. Природний 'медіатор' завжди просторово відповідає 'рецептору' так само, як і будь-який фармакологічний засіб. Юкстареакційне середовище здатне впливати на третинну конфігурацію активного сайту рецептора, внаслідок чого виникають поліморфні клінічні ефекти. Клінічний стан може бути активно корегований змінами локального середовища.

**Ключові слова:** методологія, активність ензимів та рецепторів, корекція лікувального впливу.

**Multiform clinical effects caused by pharmacological agents as an receptors active site conformation variability undirect evidence**

*Torokhtin A.M., Rizak G.V.*

**Summary.** Therapeutic agents acting is realizing through receptor structures. Function of receptors are similar to 'substrate-enzyme' interaction. Natural 'mediator' always corresponds to 'receptor' as well as any pharmacological drug do. Juxtareaction media can influence on receptor active site tertiary configuration – due to this clinical effects became polymorphous. Clinical status might be actively corrected by local media changes.

**Key words:** methodology, enzyme and receptor activity, treatment correction.

### Вступ

Дослідження фармакологічних, фізичних чи поєднаних чинників, що впливають на функціональну активність рецепторів, які відіграють роль додаткових, уточнюючих сигналізаторів-коректорів, здатних викликати терапевтичну необхідну, клінічно чітко спрямовану адаптаційно-приспосувальну реакцію, є пріоритетним у розробці нових лікувальних чинників. Слід зауважити, що така зовнішньо-організована корекція під час патологічних зрушень, узгоджуючи взаємодію усіх патофізіологічно взаємопов'язаних систем, що потребують додаткових важелів впливу та прицільних 'втручань', у деяких випадках, на жаль, самостійно вже не здатна вивести організм на належно-достатній рівень функціональної активності, що мотивує поглиблений пошук новітніх поєднань діючих агентів. Взагалі розробка нових засобів терапії здійснюється двома способами: евристичним методом (спонтанно-випадковим 'виявленням/

натраплянням' ефективного дієвого засобу), або ж системним, методологічно зумовленим шляхом. Однак, враховуючи те, що переважна більшість лікувальних факторів (в основному фізичних, але при поглибленому розгляді, – і фармакологічних) являють собою полікомпонентні чинники (бо об'єктивно складаються із різнохарактерних елементарних фізико-хімічних діючих складових [фізичних 'субфакторів': механічних, теплових, електричних, магнітних, гравітаційних], як і у випадку фармакотерапевтичних агентів – активних підскладових радикалів [позаяк переважну більшість фармакологічних засобів слід розглядати як 'проліки']), то пошук нових засобів ведеться шляхом інтеграції елементарних, вже досліджених, складових, необхідних для конкретного терапевтичного впливу. Саме тому, на підставі первинно накопичених даних, щодо впливу кожної елементарної одиничної складової (із загального спектра складових компонентів, які попередньо,



наскільки це природно можливо, – віртуально дезінтегровані і вивчені ізольовано), упорядковують просторові умовні ‘мапи-дескриптори’ – таблиці терапевтичного впливу, що в подальшому дозволяє здійснювати прикладний ‘синтез’ цих елементарних складових, формуючи нові полікомпонентні лікувально-відновлювальні чинники. Такі, за своєю суттю завжди багатоскладові, агенти потребують чіткого виокремлення діючих елементів, що дозволяє формувати із них нові лікувальні поєднання. Виокремлення клініко-емпіричних тенденцій кожної складової є підставою для подальшого системно-орієнтованого інтегративного поєданого синтезу принципово-нових, лікувально-терапевтичних лікувальних комплексів. Ось чому, при реалізації такого пошуку – перевагу надають методологічно-обґрунтованій розробці, позаяк є можливість алгоритмічно визначити не тільки сам результат, але – навіть не залучаючи на початкових етапах прикладну експериментально-дослідну сферу – віртуально розробляти новий комплекс лікування. Так, завдяки наявності спеціалізованих комп’ютерних програм (до прикладу програма PASS [Prediction of Activity Spectra for Substances]), які попри моделювання структури хімічних сполук та видачу орієнтованих фізико-хімічних властивостей, високоймовірно передбачають їх первинні, фармацевтично спрямовані ефекти, є можливість цілеспрямовано орієнтувати подальші кроки розробки нового фармакологічного засобу, оптимізуючи досягнення поставленої мети. Слід, однак, врахувати, що розробка нових препаратів таким способом, часто призводить до виникнення ситуацій, коли новий засіб викликає клінічно політропні впливи. Виходячи із зазначеного, важливим є клінічне дослідження саме таких (політропно-впливаючих) чинників. Виходячи із загальноприйнятих теорій лікувального впливу, – така політропно-терапевтична властивість зумовлена, або здатністю впливати на велику кількість рецепторів (що саме по собі малоімовірно), або здатністю впливати на просторову структуру білкових молекул різних рецепторних зон (що об’єктивно вичерпно пояснюється впливом цих чинників на юкстарекційне середовище довкола рецепторів). Крім того, поясненням може бути і їх висока спорідненість із біологічними сигналізаторами, що власне і забезпечує їм такі властивості. Однак, як уже було зазначено, розробки за такою системою

вимагають наявності чіткої методологічної основи здійснюваного пошуку. Методологічним засновком у таких наукових пошуках є прийняття узагальненого механізму дії усіх терапевтичних (фізичних чи хімічних [фармакологічних]) агентів/чинників. Таким засновком слід вважати виокремлення єдиного концептуального принципу, в якому терапевтичний вплив може реалізувати себе лише в системі: ‘агент: – його вплив на певний рецептор – із активацією рецепторної структури та трансмітери [якщо такі у конкретній ситуації задіяні] – та остаточним ‘ефекторним’ результатом: – реакцією ієрархічно підпорядкованої системи тканин’. Саме такою слід вважати методологічну основу механізму впливу та формування відповіді на агенцію будь-якого терапевтичного чинника.

Поза усякими сумнівами – принципово важливим моментом розробки терапевтичного засобу є і клінічна апробація, чи то фармакологічного, чи то фізіотерапевтичного засобу, яка традиційно, за сучасними вимогами, здійснюється шляхом GCP (Good Clinical Practice), із залученням стаціонарно-клінічного-амбулаторного етапу, однак, такий спосіб дослідження не є етично коректним, позаяк включає групу «плацебо». Слід, однак, відзначити, що на сьогодні розроблені та впроваджуються програми (системи Medical-TORA [Topologic Objects’ Research Analyse]), які дозволяють здійснювати математичний просторовий аналіз динаміки клінічного стану пацієнтів у реальному часовому аспекті, виключаючи необхідність організації контрольних («плацебо») груп [1]. Запропоноване математично-метричне просторове співставлення дозволяє у реальному часовому аспекті аналізувати результати динамічних змін клініко-лабораторних показників, оцінюючи ефект впливу новозапропонованих препаратів.

Слід іще раз звернути увагу, на особливість новостворюваних препаратів: а саме на їх предикторно багатогранну агенцію, що проявляється саме їх політропністю впливу на цілі ‘сімейства’ рецепторних структур. Саме структуральна ‘поліаплікативність’ активної частини (активного сайту) лікувального засобу пояснює політропну клінічну дію і похідних деяких споріднених біологічних біоорганічних сполук, зокрема: похідних тіофену та піримідину (як їх ізольованого впливу, так і їх комбінацій) [4].



Зокрема, розглядаючи клінічну активність ново-запропонованих препаратів із групи похідних піримідину, які являють собою просторові еквіструктури нуклезидів, а саме – є просторово-конформаційними аналогами: цитозину, тиміну та урацилу, що певним чином пояснює окремі клінічні ефекти, а саме седативно-снодійні, протисудомні властивості, що є засновком очікувати таких політропних властивостей і у їх структуральних аналогів.

Стосовно похідних тіофена (що як хімічна основа-радикал) часто використовуються в лікарських препаратах (до прикладу антигельмінти [комбактрин], модифіковані антибіотики [цефалотин, цефалоридин]), то слід сказати, що вони також дають підстави очікувати відповідні поліморфні фармакологічні властивості у їх дериватів.

Методологія таких досліджень вимагає детального вивчення механізму дії таких препаратів і потребує співставлення клінічних ефектів, що не є можливим без додаткового з'ясування особливостей реагування рецепторно-ензиматичних структур, що може відбуватися: конкурентно [competitive], неконкурентно [uncompetitive], позаконкурентно [non-competitive] та за змішаною [mixed type] схемою взаємодії. Встановлення та оцінка особливостей взаємодії, а отже і інгібування – є основою корекції ензиматично/рецепторної активності та спроможності конкретної системи до адекватної відповіді у випадку застосування суспензійно-відновлювально-терапевтичних заходів.

#### Мета дослідження

Розробити методологію та базис алгоритму (орієнтовний алгоритм) аналізу хімічних сполук та чинників, що формують складові юкстарекційного гомеостазу (білкових структур); узагальнити властивості, необхідні для адекватного впливу на біологічно активні осередки, що реалізують керування процесами життєзабезпечення організму і на базі цього запропонувати аналітичну систематизацію фармакологічних властивостей хімічних сполук.

#### Матеріали та методи

Аналітичний апарат та первинна інформація щодо взаємозв'язку хімічної будови розроблених фармакологічних (та поєднаних із ними) засобів у їх здатності впливати

на клініко-терапевтичні реакції в біологічних системах.

#### Результати досліджень

Як уже було зазначено, для ефективного пошуку препаратів слід, перш за все, узагальнити механізм дії лікувальних агентів. Виходячи із наявних емпіричних даних, таким механізмом дії слід вважати здатність чинників впливати на конформаційну структуру білкових молекул (ензимів та рецепторів) організму. Тут слід розуміти такі впливи на протеїнові молекули в організмі, які формально відіграють принципову функціональну здатність, причому виокремити ті впливи, що базуються на єдиному, методологічно узагальненому, механізмі дії, а саме – на зв'язуванні деякої (лікувально орієнтованої) речовини із відповідною 'адекватно компетентно-відповідальною' протеїною молекулою. Назвемо цю систему внутрішнього інформування – 'біологічно-сигнальною', яка в реальних умовах може бути як субстратом певного ензиматичного процесу, так і продуктом різних реакцій або ж медіаторами та/або їх метаболізованими рештками. Зв'язування таких, новостворених 'фармакологічних', структур може мати три варіанти/наслідки: перший – коли 'біологічно-сигнальна' речовина викликає певну реакцію ієрархічно підлеглих субструктур; другий – коли 'біологічно-сигнальна' речовина піддається певній деградації із вивільненням певних життєво-необхідних компонентів (у тому числі енергетичних); третій – коли біологічно-сигнальна речовина фізично утримується молекулою протеїну, виконуючи роль тимчасового 'транспортного засобу', після чого ця речовина може потрапляти у перший, або другий варіант вищезгаданого кінетичного механізму. Сюди слід також віднести і варіант, коли функціональна роль такого конгломерата 'біологічно-сигнальної речовини поєднаної із конкретним протеїном', відіграє певну регуляторно-сигнальну роль, що, однак, може бути ще не дослідженою, або ще навіть не відкритою, а отже роль якої науково може бути іще не доведеною.

Запропонований методологічний підхід до систематизації та розробки нових препаратів створює специфічні високоінформативні умови, щодо створення адекватних баз даних, коли біологічний процес, як сукупне динамічне явище, шляхом віртуальної дезінте-



графії розкладається на складові елементи, що не тільки уточнює сутність самого явища, але й узагальнено конкретизує притаманну даному чиннику-агенту, рейтингово означену структуру взаємозв'язків між елементами, надаючи внутрішнім взаємовідносинам чіткої системності. Прикладом такої інтерпретативної дезінтеграції діючих агентів на складові елементи може бути власне фазність/етапність патофізіологічного процесу, що розглядається як сума простих патофізіологічних компенсаторно-адаптаційних реакцій. Саме динамічне розкладання системних реакцій дозволяє виокремити усі задіяні ланки, кожна з яких, будучи віртуально 'незалежною', у той же час є нерозривно пов'язаною своєю функціональною активністю із суміжними елементами. Здійснюючи таку дезінтеграцію (розбиття функції/ознаки, симптому на субсимптоми-протосимптоми), необхідно доходити висновку щодо означення патології: як 'категорії захворювання конкретного пацієнта', поза залежністю від загальноприйнятих особливостей та специфіки клінічних проявів, етіологічної причини, що її ініціювала та від 'штатних' патофізіологічних змін, які її формують як процес взагалі. Власне тільки таким може поставати дійсний принцип медико-біологічної категорії, основа та діалектичний механізм реальної методологічної концепції патологічного процесу.

Виходячи із викладеного, патологію як процес можна узагальнити та метрично точно локалізувати, як сукупність певних порушень біохімізма на різних рівнях ензиматичної кондукції (протікання) реакцій, що призводить до конкретних інтегративних дисфункцій. Однак, під час патології, певна функціональна активність окремих рецепторних структур зберігається (у обсязі реакцій, зазначених вище у вигляді трьох варіантів), що дозволяє корекційно втручатися у механізм формування компенсаторно-приспосовчої відповіді, яка може бути описана, як взаємодія між певним 'лігандом' та 'рецептором' із утворенням 'ліганд-рецепторного' комплексу, аналогічного до 'субстрат-ензимного'. Утворення такого комплексу видозмінює функціональну здатність/спроможність рецептора/фермента, що власне і є засновком подальшого налагодження нормальної (або близької до нормальної) функції ураженої системи. Важливо, що рецептори у такий самий спосіб зв'язуються із лігандом, як це відбувається у комплексі «субстрат-ензим»

(що підтверджується реципрокними графіками Лайнвівера-Бьорка [Lineweaver-Burk], а відтак корекція функціонування таких структур, може являти собою засіб керування – терапевтичними агентами, що використовуються в медицині як лікувальні впливи, що власне і являє собою регуляцію функціонування клітин різного рівня (що уособлюються як тканини чи то органи).

Слід зазначити, що філогенетично процес розвитку цих реагуючих структурних елементів відбувався у зворотному порядку, як і становлення відповідних реагуючих систем, що уже в 'розвиненому' організмі реалізують управління відповідними органами, що реалізують адекватні реакції на отримувані сигнали (як біологічні, так і фізичні). Однак, у будь-якому випадку, факт взаємодії 'біологічно-сигнальної' речовини із протеїном призводить до зміни просторової конформації структури протеїну (переважно третинної та/або четвертинної), що власне і є реалізацією факту передачі управляючого сигналу. Саме чітке уявлення про механізм реалізації впливу ксенобіотика (а фармакологічний препарат завжди є саме ним, або такої ксенобіотикоподібної субстанції, що утворюється під впливом фізичного чинника) дозволяє розширити як сам арсенал лікувальних засобів, так і спектр їх впливів, здатних потенціювати і певним чином спрямовувати напрямок реалізації окремих функцій організму.

Така методологія впровадження нових сполук надає можливість, виявляти як гістофункціональну спрямованість їх дії, орієнтуючи їх вплив на конкретну тканинну структуру, котра потребує корекції свого функціонування. Це виявляє і необхідну спрямованість впливу, одночасно зазначаючи певні пріоритетні орієнтири щодо спрямованості, сили та тривалості використовуваного терапевтичного впливу, які локалізуються в конкретному юкстарекційному просторі/околі [2, 3]. Здійснюючи аналіз таких елементарних терапевтичних складових, здатних впливати на функціональну спроможність реактивних (рецепторно-ферментних) структур, слід визнати, що реалізація їх повноцінної активності залежить від ступеня впливу, а фактично – від їх сприйнятливості активним сайтом 'біологічно-сигналізуючих' субстанцій.

При розв'язанні задачі 'керування' клінічним станом, актуальним є узагальнення та виокремлення 'юкстарекційного' околу/



середовища, яке власне формується саме довкола 'відповідальних' рецепторних структур.

Слід визнати і складність, як визначення, а відтак і контролювання параметрів довкола юкстарекційного середовища сучасними засобами метричного контролю, так само, як і встановлювати необхідні оптимальні характеристики локальних впливів, здатних змінювати параметри саме у цьому околі і конкретно визначеного ензима/рецептора.

Однак, на сьогодні, важливим є саме усвідомлення необхідності прийняття наявності таких локальних умов, що вже для первинного наближення при розв'язуванні задачі керування дасть належні результати: запропонує ділянки пошуку векторів тенденцій таких впливів, та визначить ймовірні джерела похибок. Поступове уточнення та формулювання умов задачі конкретної моделі дозволить збільшувати точність її розв'язання, переводячи її у клас задач реального масштабу часу цих подій.

### Висновки

Пошук нових фармакологічних засобів слід здійснювати серед речовин, які є аналогами сигнальних речовин біологічного походження – позаяк спорідненість активних сайтів більш вірогідна саме серед сполук із аналогічною структуральною будовою. Таким новим фармакологічним засобам, модельованим за запропонованою методологією, будуть притаманні:

по-перше: оптимальна біологічна сумісність (зазначені речовини комплайенсно адекватні для відтворення біологічних реакцій);

по-друге: наявність засновків природних метаболічних реакції організму, що базуватимуться на філогенетично 'апробованих', еволюційно досконалих функціональних системних зворотних (feedback) реакціях, які залучають ієрархічно узгоджені варіанти і шляхи організації системних відповідей;

по-третє: філогенетична налаштованість організму на метаболізування таких структур, позаяк ці речовини є спорідненими для елімінаторних/метаболічних систем організму (активуються адекватні системноузгоджені елімінаторні біохімічні процеси та ланки біохімічних метаболічних перетворень), не викликаючи накопичення сторонніх метаболітів та не спричиняючи ксенобіотичної інтоксикації;

по-четверте: можливість ефективного подальшого варіювання їх будови та поєднань (мається на увазі комплексне використання чинників) з метою оптимізації результату в межах реакцій, які вони здатні ініціювати;

по-п'яте: здатність мінімізувати імовірність несприятливих побічних реакцій здійснюваної терапії (виключення гісто- та системно-токсичних, онкогенних, тератогенних та інших видів ускладнень системного характеру).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Торохтін А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). – Ужгород: Полиграфцентр «Лира», 2017. – 344 с.
2. Торохтін О.М. Юкстарекційний окіл – локальні ділянки середовища протікання біохімічних реакцій/ О.М.Торохтін // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21-22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полонини»). – Ужгород, 2017. – С. 356–358.
3. Торохтін О.М. Принципи методології формування юкстарекційного гомеостазу – основа керованого лікування/ О.М. Торохтін, Г.В. Різак // Науковий вісник Ужгородського університету. Міністерство освіти України. Ужгородський національний університет. Серія «Медицина». – 2017. – Випуск 2 (56). – С. 45–47.
4. Торохтін О.М. Використання похідних тіофену та піримідину в медичній практиці/ О.М. Торохтін, Г.В. Різак // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21-22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полонини»). – Ужгород, 2017. – С. 361–363.

### REFERENCES

1. Torokhtin A.M. Analytycheskaia medytsyna (ynytsyatsiya kursa). – Uzhhorod: Polyhraftsentr «Lira», 2017. – 344 s.
2. Torokhtin O.M. Yukstareaktsiinyi okil – lokalni dilianky seredovyshcha protikannia biokhimichnykh reaktsii/ O.M. Torokhtin // Suchasni aspekty zberezhenia zdorovia liudyny. Zbirnyk prats X





- Mizhnarodnoi mizhdystsyplinarnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21-22 kvitnia 2017 roku sanatorii «Kvitka Polonyny»). – Uzhhorod, 2017. – S. 356–358.
3. Torokhtin O.M. Pryntsyepy metodolohii formuvannia yukstareaktsiinoho homeostazu – osnova kerovanoho likuvannia / O.M. Torokhtin, H.V. Rizak // Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Ministerstvo osvity Ukrainy. Uzhhorodskyyi natsionalnyi universytet. Seriiia «Medytsyna». – 2017. – Vypusk 2 (56). – S.45–47.
  4. Torokhtin O.M. Vykorystannia pokhidnykh tiofenu ta pirymidynu v medychnii praktytsi / O.M. Torokhtin, H.V. Rizak // Suchasni aspekty zberezhennia zdorovia liudyny. Zbirnyk prats X Mizhnarodnoi mizhdystsyplinarnoi naukovo-praktychnoi konferentsii (21-22 kvitnia 2017 roku sanatorii «Kvitka Polonyny»). – Uzhhorod, 2017. – S. 361–363.

Отримано 03.04.18 р.



УДК 618.3 – 008,6+616-018,2-007,17

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПІЗНІХ АБОРТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕДЕФЕРЕНЦІЙОВАНИМИ ДИСПЛАЗІЯМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ

*Маляр В.А., Маляр Вол.В., Цмур О.В., Маляр В.В.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет,  
кафедра акушерства та гінекології, м. Ужгород*

**Резюме.** Розглянуті питання взаємозв'язку ІЦН із симптомокомплексами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, магній і енергетичного дефіциту.

На підставі вивчення клініко-анамнестичних особливостей, даних лабораторних досліджень встановлено, що одним із патогенетичних механізмів виникнення ІЦН є НДСТ, зумовлена зниженням рівня йонів магнію і ЛДГ у плазмі крові вагітних.

У процесі дослідження виявлено, що зниження ехогенності ШМ порівняно з ехогенністю тіла матки є наслідком зростання концентрації м'язового компоненту, сполучнотканинного дефекту у тканині ШМ.

Обґрунтована можливість персоналізованого підходу до визначення ступеня ризику, шляху удосконалення технології надання допомоги при вагітності з симптомокомплексами недиференційованої дисплазії сполучної тканини, магній і енергетичного дефіциту.

**Ключові слова:** ускладнення вагітності, дисплазія сполучної тканини, шийка матки, дисбіоз піхви.

**Pathogenetic and therapeutic aspects dysbiosis among pregnant women with connective tissue dysplasia**

*Maliar V.A., Maliar Vol.V., Tsmur O.V., Maliar V.V.*

**Summery.** Consideration of the relationship cervical incompetence with a symptom complex of undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium ions and energy shortages.

Basing on the study of clinical and anamnestic features, laboratory studies, it has been found that one the pathogenetic mechanisms of is undifferentiated connective tissue dysplasia, caused by the decrease of magnesium ions, LDH in pregnant women's plasma.

The study has found that the decrease of cervical echogenicity compared with the uterine echogenicity takes place as a consequence of muscular component, of connective tissue defect in the cervix.

Instituted by the possibility of personalized approach to determining the risk of delivery by improving technology of pregnancy tactics complicated by cervical incompetence.

**Key words:** complications of the pregnancy, connective tissue dysplasia, uterine cervix, dysbiosis.

### Вступ

Одним із частих ускладнень вагітності є «синдром ранніх втрат» [3, 4, 6]. Невиношування вагітності навіть у країнах з високою розвинутою системою соціально-медичного забезпечення й інноваційними технологіями сягає від 3,4% до 12,0% від числа вагітності [5]. У генезі репродуктивних втрат у жінок у II триместрі вагоме місце займає умовно-патогенна мікрофлора, особливо на тлі істміко-цервікальної недостатності, яка в структурі пізніх самовільних абортів складає до 35,5% [1, 2].

Відомо, що настання викидня у вагітних жінок при істміко-цервікальній недостатності є неповноцінність утримуючої функції шийки матки, яка може прогресувати, особливо при дисбіозі піхви у жінок з ознаками недиференційованих дисплазій сполучної тканини [1, 4]. Відповідно до сучасних уявлень, ознаки недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) розглядається як стан обумовлений пригніченням активності ферментів різних ланок мітохондріального дихального ланцюга, що сприяє розвитку вторинного енергодефіциту, сучасного зво-



диться до «мітохондріальної дисфункції» [4]. На тлі порушення енергетичного обміну в мітохондріальній дихальній ланці виникають метаболічні порушення в першу чергу в матці і плаценті.

Таким чином, доцільність розгляду ускладнень гестаційного процесу з позицій ішемічних порушень при «мітохондріальній дисфункції» у жінок на тлі НДСТ, асоційованих із дисбіозом статетвих шляхів, має важливе науково-практичне значення.

### Мета дослідження

Оцінити взаємозв'язок між конфігурацією шийки матки у вагітних жінок із фенотипічно значимими стигмами недиференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушень мікробіоценозу піхви.

### Матеріали та методи

З метою уточнення асоціативного зв'язку між пізніми абортами у жінок з недиференційованими дисплазіями сполучної тканини на тлі порушення мікробіоценозу статетвих шляхів дане дослідження виконано в два етапи за методикою «випадок-контроль».

На першому етапі – при проведенні ультразвукового (УЗ) скринінга із загального потоку вагітних при одноплідній вагітності виділені дві клінічні групи: 50 вагітних із дисбіозом піхви і фенотипічно значимими недиференційованими дисплазіями сполучної тканини (I група – основна); 50 вагітних із фізіологічною вагітністю і нормоценозом вмісту (II група – контрольна).

Критеріями наявності або відсутності стигм недиференційованих дисплазій сполучної тканини (НДСТ) слугувала міжнародна фенотипічна шкала в модифікації Л.Р. Фоміної (2000) [5].

Ультразвукову оцінку шийки матки проводили на апараті «TOSHIBA» моделі SAL-38AS і визначали такі параметри: довжину і ширину шийки матки на рівні внутрішнього вічка з верифікацією феномена «воронкоподібного» – U або «клиноподібного» – V розширення, а також товщину передньої стінки перешийка матки.

Внутрішньоклітинний енергетичний обмін оцінювали за рівнем ферменту лактатдегідрогенази (ЛТГ), рівень якого визначали загальноприйнятою методикою. Мікробіологічні дослідження проводили за стандартними методиками.

Результати клінічних досліджень опрацьовані з використанням методу непараметричної статистики. Усі результати вважали достовірними, якщо  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень

При проведенні аналізу репродуктивної функції у вагітних жінок з НДСТ і нормальним фенотипом встановлено, що у 7 (35%) пацієнок виявлено непліддя в анамнезі, найбільш частим ускладненням попередніх вагітностей був викидень у 8 (40%), у 4 (20%) відзначена в анамнезі вагітність, що не розвивається.

Відповідно до отриманих нами результатів між основною і контрольною групами відзначено достовірне зниження лактобацил ( $\lg 5,1 \pm 0,2$  КУО/мл і  $\lg 5,6 \pm 0,3$  КУО/мл,  $p < 0,05$ ) та біфідобактерій ( $\lg 4,8 \pm 0,3$  КУО/мл і  $\lg 6,4 \pm 0,3$  КУО/мл,  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного збільшення штамів гемолітичних стафілококів ( $\lg 3,6 \pm 0,2$  КУО/мл і  $\lg 2,3 \pm 0,2$  КУО/мл,  $p < 0,05$ ). Зміни мікробіоценозу статетвих шляхів у пацієнок з НДСТ супроводжувались як появою енерихій ( $\lg 1,1 \pm 0,1$  КУО/мл,  $p < 0,01$ ), протей ( $\lg 1,3 \pm 0,1$  КУО/мл,  $p < 0,01$ ), так грибів роду *Candida* ( $\lg 1,6 \pm 0,1$  КУО/мл,  $p < 0,01$ ).

У даній групі вагітних при УЗД дослідженні в 11-13 тижнів гестації параметри шийки матки відповідно до групи порівняння склали: довжина ( $35,5 \pm 5,1$  мм і  $35,7 \pm 3,3$  мм), діаметр внутрішнього вічка ( $2,6 \pm 0,2$  мм і  $2,9 \pm 0,3$  мм), товщина передньої стінки перешийка ( $8,2 \pm 0,6$  мм і  $10,7 \pm 0,5$  мм,  $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що наглядне збільшення здатності ультразвукового променю проходити через тканини шийки матки (ШМ) у визначених вагітних жінок свідчить про переважання м'язових волокон (контрольна група). Тоді як у вагітних із НДСТ ехосигнал від ШМ і тіла матки має знижену звукопровідність тканини та посилючу відбивану здатність, а тому на екрані сканера ШМ є більш світлішою за тіло матки.

Слід відзначити, що у даних випадках спостерігалася V-подібна (25%) та U-подібна (30%) форма внутрішнього вічка ШМ, що вказує на істміко-цервікальну недостатність (ІЦН).

У пацієнок з НДСТ прослідковується як зниження рівня йонів  $Mg^{++}$  в плазмі крові матері, так і ЛДГ, ключового ферменту, який є каталізатором заключного циклу гліколізу і регулятором зворотного відновлення молочної кислоти в піровиноградну.



Вміст йонів  $Mg^{++}$  у сироватці крові вагітних із НДСТ склав відповідно  $0,63 \pm 0,04$  ммоль/л проти  $0,95 \pm 0,05$  ммоль/л у КГ ( $<0,05$ ).

Рівень ЛДГ відповідно становив ( $135,3 \pm 11,9$  ОД/л і  $174,2 \pm 10,7$  ОД/л,  $p < 0,05$ ), що свідчить про «мітохондріальну дисфункцію» в енергозабезпеченні клітин.

### Висновки

Як свідчать наші дані, у вагітних із недиференційованими дисфункціями сполучної тканини (НДСТ) є схильність до безсимптом-

ного укорочення шийки матки, особливо на тлі дисбіозу піхви, що веде до прогресування ІЦН та розвитку висхідного інфікування навколоплодового середовища і плода в умовах дисбіозу піхви.

Сприяючим фактором у розвитку ІЦН у вагітних із НДСТ є магнійдефіцит і «мітохондріальна дисфункція».

Відновлення магнійдефіциту, мікробіоценозу піхви та корекція «мітохондріальної дисфункції» доцільно використовувати в комплексній терапії ІЦН.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Жабченко І.А. Роль сполучної тканини та деяких мікроелементів у розвитку істміко-цервікальної недостатності / Ф.А. Жабченко, В.Ф. Олешко, О.М. Магомедов // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: ЮСТОН, 2016. – С. 188–193.
2. Жук С.И. Риск внутриутробного инфицирования плода при дисбиотических состояниях / С.И. Жук, С.Н. Косьяненко, Н.А. Ночвина // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 287–293.
3. Макацария А.Д. Анитифосфолипидный синдром в акушерской практике / А.Д. Макацария. – М.: Руссо, 2001. – 343 с.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / А.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 536 с.
5. Сидорова И.С. Методы исследования шейки матки у беременных женщин / И.С. Сидорова, Д.А. Атабиева // Акушерство и гинекология, репродуктология. – 2013. – Т.7, №2. – С. 15–19.
6. Diejomach M. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire / M. Diejomach // Med. Princ Pract. – 2015. – Vol. 24. – P. 38–55.

### REFERENCES

1. Zhachenko I.A. (2016). The role of the connective tissue and some microelements in genesis of cervical insufficiency / I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko, O.M. Magomedov // Collection of scientific works of the Association of obstetricians and gynecologists of Ukraine. 188-193 [in Ukrainian].
2. Zhuk S.I., Kosianenko S.N. & Nochvina E.A (2007). Risk vnutorobnogo infitsirovaniya ploda pri disbioticheskom sostoianii [The risk of fetal infection with dysbiotic state]. Zbirnyk naukovykh prats Assotsiatsii akusheriv-ginekologiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 287-293 [in Ukrainian].
3. Makatsaria A.D. (2001). Antifosfolipidnyi sindrom v akusherskoj praktike [Antiphospholipid syndrome in obstetrics practice], Moscow: Russo. 343 p. [in Russian].
4. Sidelnikova V.M. & Sukhikh G.T. (2010). Nevynashivanie beremennosti [Miscarriage]. Moscow: MIA. 536 p. [in Russian].
5. Sidorova I.C. & Atabieva D.A. (2013). Metody issledovaniya sheiki matki u beremennykh zhen zhchin [Methods of cervical investigation in pregnant women]. Akusherstvo, ginekologiya, reproduktologiya – Obstetrics, Gynecology, Reproductology: 2(7), 15–19 [in Russian].
6. Diejomach M. (2015). Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. Med. Princ Pract. 24. 38–55.

Отримано 15.05.18 р.

УДК 616.43/.-45-053.2(07)

# ДИНАМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ ПІД ВПЛИВОМ СУПЛЕМЕНТАЦІЇ КОМПЛЕКСОМ ЙОДУ З СЕЛЕНОМ

*Горленко О.М., Пушкаш Л.Ю., Девіняк О.Т., Томей А.І., Студеняк В.М.*

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

**Резюме.** Порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ), зумовлені мікроелементною недостатністю, можуть бути попереджені та усунені шляхом суплементції препаратами відповідних мікроелементів – йоду та селену.

Для виявлення порушень функції ЩЗ з урахуванням її морфо-функціональних змін із наступними соматичними ефектами проведено клініко-анамнестичне обстеження 187 дітей віком 13-17 років (15,90526±1,36), 96 хлопчиків (63,0±4,18%) та 81 дівчинка (37,0±5,06%), які постійно проживають у біогеохімічній ендемічній зоні з йододефіциту, гірського регіону Закарпатської області в період з 2014 р. по 2015 рр.

Дослідження проводилося на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Ужгород Закарпатської області.

Для подальшого та деталізованого обстеження, методом візуально-пальпаторного обстеження за методологією ВООЗ /МРКЙДЗ, 2001 р. [11] було відібрано 59 дітей (31,6%) зі збільшеною ЩЗ I ступеня.

Профілактичні заходи включали прийом дієтичної добавки Йосен, виробник ТОВ «Омніфарма», ТУ У 10.8-35758392-004:2014 протягом 6 місяців.

Висунута гіпотеза мала дати відповідь на запитання: «Чи можливо спрогнозувати із задовільною точністю динаміку показника тиреоїдної функції, використовуючи біохімічні параметри, визначені проведенням суплементції?» При цьому задовільною вважали точність прогнозу, яка відповідатиме коефіцієнту детермінації  $R^2 \geq 0,5$ , при якому спостерігається вдвічі (або більш ніж вдвічі) менша середньоквадратична похибка, ніж при випадковому вгадуванні. Статистичне моделювання проводили у програмному середовищі для статистичних обчислень R 3.4.3.

Показник прогностичної здатності моделі на тестовій вибірці знаходився у прийнятному діапазоні ( $R^2_{ext} = 0,58$ ), статистичні дані щодо точності моделі  $R^2 = 0,45$  та  $Q^2_{LOO} = 0,35$  є в діапазоні середніх величин.

Ступінь позитивних змін (зниження ТТГ, підвищення Т4) при суплементції препаратом йоду та селену залежав від стартового вмісту мікроелементу йоду у плазмі крові та/або сечі: чим нижчим був початковий рівень йодної забезпеченості, тим більш вираженим був ефект від суплементції.

**Ключові слова:** діти, екологічно залежна біогеохімічна зона, функціональні показники щитоподібної залози

## **Dynamic modeling of the Thyroid gland function indicators in the children with Iodine Selenium complex using**

*Horlenko O.M., Pushkash L.Yu., Devyniak O.T., Tomey A.I., Studenyak V.M.*

**Summary.** The problem of iodine deficiency diseases (IDD) is recognized as relevant due to the significant prevalence of iodine deficiency among the population of many countries of the world, an increase in the incidence of diseases with a wide range of clinical manifestations and a marked tendency to increase the frequency and severity of IDD among children of all age groups We carried out a clinical-anamnestic examination of the child's contingent (187 persons) aged 13–17 years living in an ecologically dependent biogeochemical endemic zone of iodine deficiency, the mountain region of the Zakarpattya region during the period from 2014 to 2015. To identify the pathology of the thyroid gland, a palpatory method of examination was used according to the methodology of the WHO/MRKIDZ, 2001. According to our data 80 pupils (42.8 %) had increased thyroid gland of 1 degree, they were allocated for further and detailed examination and identification of environmentally caused somatic effects. Preventive measures included taking the dietary supplement Yosen, the manufacturer of TOV "OmniFarm", TU U 10.8-35758392-004: 2014 for 6 months. The predictive value of the model on the test sample was in the accept-



able range ( $R^2_{ext} = 0.58$ ) and statistics are in the range of averages on the accuracy of the model  $R^2 = 0.45$  and  $Q^2_{LLO} = 0.35$ .

A statistical model for forecasting the dynamics of TSH with supplements with iodine and selenium has been developed. According to our data, the degree of positive changes (decrease of TSH, increase of T4) with supplements with iodine and selenium depends on the starting content of the microelement of iodine in plasma and/or urine: the lower is the initial level of iodine – the more pronounced is the effect of supplements.

**Key words:** children, ecologically dependent biogeochemical zone, functional parameters of the thyroid gland.

### Вступ

Починаючи з перинатального розвитку і протягом всього життя людина знаходиться під постійним впливом геохімічних чинників оточуючого середовища [1, 2]. Проблема йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) визнана актуальною у зв'язку із значною поширеністю нестачі йоду серед населення багатьох країн світу, ростом захворюваності з великим спектром клінічних проявів та вираженою тенденцією до підвищення частоти і тяжкості ЙДЗ серед дітей усіх вікових груп, що робить проблему не тільки медичною, а й соціально-значущою у масштабах усього світу [3, 4].

Порушення функції ЩЗ, зумовлені мікроелементною недостатністю, можуть бути попереджені та усунені шляхом суплементатії препаратами відповідних мікроелементів – йоду та селену [5]. У випадку ендемічних причин йодної недостатності суплементатія повинна охоплювати значну частину жителів відповідних населених пунктів. Причому найбільша потреба у проведених профілактичних заходах стосується осіб дитячого та підліткового віку, а також вагітних та лактуючих жінок [6]. При розробці програм суплементатії важливо враховувати індивідуальні особливості та підбирати найбільш оптимальну дозу чи режим вживання мікроелементних препаратів [7, 8]. Для цього слід мати можливість виокремити найбільш вагомі фактори, що можуть впливати на динаміку основних показників тиреоїдної функції, а також прогнозувати очікуваний стан при довготривалій суплементатії [9, 10].

### Мета дослідження

Провести клініко-анамнестичне обстеження дитячого контингенту гірського регіону, ендемічного щодо дефіциту йоду, з наступною розробкою моделі багатофакторної залежності порушень тиреоїдного статусу.

### Матеріали та методи

Для виявлення порушень функції щитоподібної залози з урахуванням її морфо-функ-

ціональних змін із наступними соматичними ефектами проведено клініко-анамнестичне обстеження 187 дітей віком 13-17 років ( $15,90526 \pm 1,36$ ), 96 хлопчиків ( $63,0 \pm 4,18\%$ ) та 81 дівчинка ( $37,0 \pm 5,06\%$ ), які постійно проживають у біогеохімічній ендемічній зоні щодо йододефіциту, гірського регіону Закарпатської області в період із 2014 р. по 2015 рр.

Дослідження проводилося на базі міської дитячої клінічної лікарні м. Ужгород Закарпатської області.

Для подальшого та деталізованого обстеження, методом візуально-пальпаторного обстеження за методологією ВООЗ /МРКЙДЗ, 2001 р. [11] було відібрано 59 дітей (31,6%) із збільшеною щитоподібною залозою I ступеня.

Середній зріст підлітків складав  $166,22 \pm 1,26$  см (хлопці –  $175,96 \pm 0,37$ , дівчата –  $161,55 \pm 0,72$ ), що відповідало 50 центилям незалежно від статі. Маса тіла пацієнтів складала  $57,78 \pm 1,19$  кг (хлопці –  $62,89 \pm 1,37$ , дівчата –  $52,49 \pm 1,13$ ), що відповідає 25 центилі у дітей, як хлопчиків, так і дівчат.

У динаміці визначалася низка показників сироватки крові та сечі [(вільний тироксин (Т4) та трийодтиронін (Т3), тиреотропний гормон (ТТГ), кортизол, титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), рівень тироксин зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), тирозину, мікроелементів йоду та селену, феритину, IgM, IgG, холестерину, ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ) та низької (ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів, білірубину, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гемоглобіну та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)] [12]. Усі перелічені показники, а також додатково вік та стан паренхіми (дифузні зміни щитоподібною залози чи незмінна паренхіма) вивчалися як можливі предиктори динаміки ТТГ та Т4 внаслідок суплементатії. Профілактичні заходи включали прийом дієтичної добавки ЙоСен, виробник ТОВ «Омніфарма», ТУ У 10.8-35758392-004:2014, згідно із загальноприйнятими рекомендаціями щодо суплементатії [13].

Висунута гіпотеза мала дати відповідь на запитання: «Чи можливо спрогнозувати із задовільною точністю динаміку показника тиреоїдної функції, використовуючи біохімічні параметри, визначені проведення суплементації?» При цьому задовільною вважали точність прогнозу, яка відповідатиме коефіцієнту детермінації  $R^2 \geq 0,5$ , при якому спостерігається вдвічі (або більш ніж вдвічі) менша середньоквадратична похибка, ніж при випадковому вгадуванні. Статистичне моделювання проводили у програмному середовищі для статистичних обчислень R 3.4.3. Для побудови регресійних моделей прогнозування застосовано гнучкий та сучасний алгоритм багатовимірних адаптивних регресійних сплайнів (Multivariate Adaptive Regression Splines, MARS) [14, 15].

Алгоритм MARS створює адитивну нелінійну модель, яка описується таким рівнянням:

$$\hat{y} = a_0 + \sum_{m=1}^M a_m B_m(x) \quad (1)$$

де  $\hat{y}$  – прогнозоване значення динаміки,  $a_0$  – вільний член,  $M$  є кількістю базисних функцій,  $B_m$  і  $a_m$  є  $m$ -ою базисною функцією та її коефіцієнтом. Кожна базисна функція, в свою чергу, є степеневою функцією, яка описується такими рівняннями:

$$\begin{aligned} [+(x-t)]_+^q &= \begin{cases} (x-t)^q, & \text{якщо } x \geq t, \\ 0, & \text{в іншому випадку} \end{cases} \\ [-(x-t)]_+^q &= \begin{cases} (t-x)^q, & \text{якщо } x < t, \\ 0, & \text{в іншому випадку} \end{cases} \end{aligned} \quad (2)$$

де  $t$  є координатою вузла (ноди), а  $q (\geq 0)$  є степенем сплайну [16]. Побудова моделей MARS відбувається в два етапи: прямий та зворотний. Під час прямого етапу фактори залучаються до моделі за «жадібним» принципом, так що утворюється перетренована модель. Надалі ця модель спрощується та удосконалюється під час зворотного етапу. Алгоритм MARS налаштовується за допомогою гіперпараметрів *prune*, який відповідає граничній кількості компонентів (предикторів+вільний член) у моделі після спрощення, та  $q$ , який є степенем сплайна. У даному дослідженні випробовували алгоритм із гіперпараметрами *prune*={2;10} та  $q$ ={1;2} шляхом вичерпного аналізу всіх парних комбінацій гіперпара-

метрів. Критерієм вибору кращої комбінації гіперпараметрів слугувала середньоквадратична похибка (власне її квадратний корінь) при ковзній перехресній валідації (*leave-one-outcrossvalidation*). Для оцінки прогностичної здатності моделей використовували окрему тестову вибірку, яку відокремлювали методом рандомізації перед проведенням моделювання. У даному дослідженні розмір тестової вибірки встановили на рівні 6 осіб, навчальної вибірки – 53 особи. Для визначення імовірного характеру отриманих моделей проводили тест перестановки відгуку. Під час цього тесту значення залежної змінної випадковим чином перемішувалось, і надалі проводився повний цикл побудови моделі, що включав підбір гіперпараметрів та фіксацію отриманого коефіцієнта детермінації випадкової моделі. Після 100 ітерацій такої процедури отриманий набір коефіцієнтів детермінації випадкових моделей порівнювали з коефіцієнтом детермінації оригінальної моделі. Тест вважали успішним у разі появи менше, ніж 5 випадків перевищення значення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі показниками 100 випадкових моделей, що відповідає усталеному  $p < 0,05$ .

## Результати досліджень

### 1. Модель динаміки ТТГ присуплементації препаратом йоду та селену

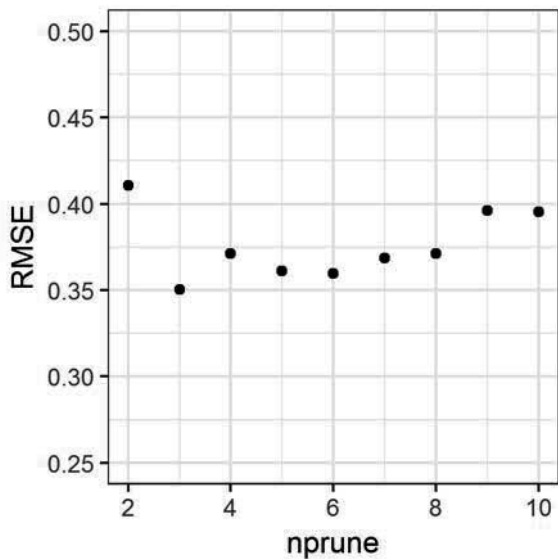
Серед досліджуваних підлітків початковий рівень ТТГ у групі з гіперплазією ЩЗ становив  $2,87 \pm 0,67$  мМО/л, тоді як у групі з нормальною паренхімою ЩЗ середнє значення ТТГ було меншим ( $1,89 \pm 0,43$  мМО/л). Значення рівнів ТТГ за даними авторів [17, 18] у дітей з гіперплазією ЩЗ відповідав рівню «нормально високому», коли у пацієнтів із нормальною паренхімою ЩЗ – відповідав «оптимальному» рівню. Після 6 місяців суплементації препаратом йоду та селену рівень ТТГ знизився у обох групах, причому динаміка у групі і дифузними змінами ЩЗ була більш вираженою (середнє значення  $-0,54 \pm 0,37$  мМО/л порівняно з  $-0,13 \pm 0,42$  мМО/л у групі з нормальною паренхімою ЩЗ).

Оптимізація кореня середньоквадратичної похибки (RMSE) у просторі гіперпараметрів дозволила знайти модель із найнижчою похибкою при степені сплайну  $q=1$  та граничній кількості компонентів у моделі *prune*=3 (рис. 1А). Для цієї моделі коефіцієнт детермінації  $R^2=0,45$ , результати ковзної перехресної

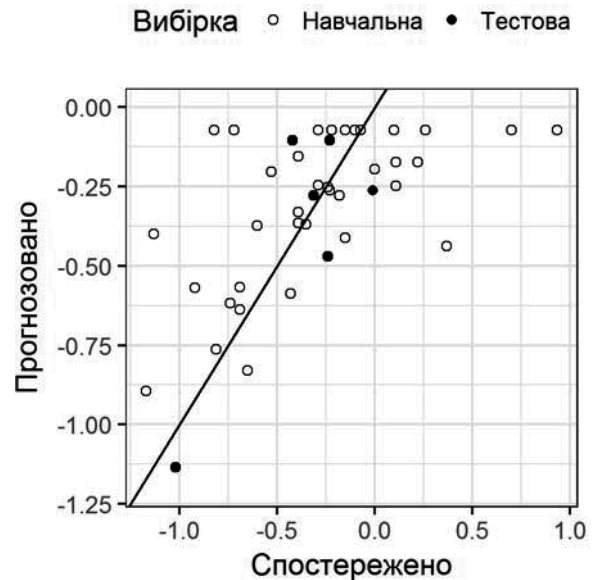


валідації відповідають  $Q^2_{LOO}=0,35$ , прогностична здатність, визначена на тестовій вибірці, становить  $R^2_{ext}=0,58$ . Порівняння прогнозованих та дійсних значень динаміки ТТГ показало, що модель не прогнозує збільшення ТТГ в процесі суплементации, тоді як в кількох підлітків деяке підвищення рівня ТТГ було наявним

(рис. 1Б). Тест перестановки відгуку виявив 2 випадки перевищення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі її випадковими аналогами. Враховуючи, що в процесі тесту було сконструйовано 100 випадкових реплік, р-величина оригінальної моделі знаходиться на рівні  $p=0,02$ .



а



б

Рис. 1 (а,б). Візуалізація похибок моделі для прогнозування динаміки ТТГ при суплементации препаратом йоду та селену: а – похибка ковзної перехресної валідації при різних значеннях гіперпараметра prgnpe; б – порівняння прогнозованих та спостережуваних значень динаміки ТТГ

У процесі роботи алгоритму необхідними і достатніми предикторами виявилися рівень АТ-ТПО та вміст йоду в сечі. Тобто внесення будь-яких додаткових предикторів з масиву нами досліджуваних біохімічних показників не додає прогностичної цінності. Крім того,

після врахування рівнів АТ-ТПО та йоду в сечі, немає прогностичної цінності для визначення динаміки ТТГ і диференціація підлітків за станом паренхіми ЩЗ (гіперплазія, норма). Формула моделі для прогнозування має такий вигляд:

$$\Delta(\text{ТТГ}) = -0,0728 - 0,0734 \times h(10,21 - [\text{АТ-ТПО}]) - 0,0173 \times h(41,40 - [\text{Йод}_у\text{сечі}]), \quad (3)$$

де  $h$  позначає так звану «шарнірну» функцію (hinge function). Суть її роботи на прикладі АТ-ТПО полягає в наступному: якщо рівень АТ-ТПО менше 10,21 мМО/мл, то різниця в аргументі «шарнірної» функції буде позитивним числом, а значенням функції буде ця різниця. Якщо ж рівень АТ-ТПО більше 10,21 мМО/мл, то різниця буде від'ємним числом, а значенням функції буде нуль.

Звідси характеристика впливу АТ-ТПО на  $\Delta(\text{ТТГ})$  наступна: при низьких рівнях АТ-ТПО (<10,21 мМО/мл) зниження ТТГ внаслідок суплементации буде більш вираженим, причому чим нижчий рівень АТ-ТПО, тим кращим буде зниження рівня ТТГ; якщо ж рівень АТ-ТПО вищий 10,21 мМО/мл, то цей компонент

не матиме впливу на залежну змінну, а отже динаміка ТТГ буде прогнозуватись на рівні зсуву, який відповідає слабкому зниженню у -0,0728 мМО/л. Таким чином, цим компонентом регресійна модель враховує наступну особливість: помітне зниження ТТГ у відповідь на суплементацию препаратом йоду та селену можливе лише при достатньо низьких значеннях АТ-ТПО, які означають відсутність аутоімунних причин порушення тиреоїдного гомеостазу. При високих же рівнях АТ-ТПО очікувати істотних змін ТТГ завдяки суплементации не має сенсу. Кількісна ж інтерпретація цієї особливості виявилася втілена у регресійній моделі завдяки автоматичному аналізу алгоритмом MARS зібраних даних.



Подібний паттерн впливу продемонстрував і такий предиктор, як концентрація йоду в сечі. Так, при перевищенні цим показником рівня 41,40 мкмоль/л зниження рівня ТТГ завдяки суплементції практично не відбувається. Однак, при значеннях концентрації йоду в сечі менше 41,40 мкмоль/л позитивний ефект від суплементції зростає, причому чим менше буде вміст йоду в сечі, тим сильнішим буде зниження ТТГ на фоні прийому йодо- та селеновмісного препарату. Цей ефект має при-

родне, пояснення: при достатньому рівні споживання йоду його концентрація в сечі буде відносно високою, і ефект від суплементції йодом буде відсутній. Йодна недостатність перш за все проявлятиметься у зниженні елімінації йоду з сечею – і саме в таких випадках додаткове надходження цього мікроелементу сприятиме нормалізації тиреоїдного статусу. Вплив ідентифікованих предикторів на динаміку ТТГ у навчальній вибірці візуалізовано на рисунку 2.

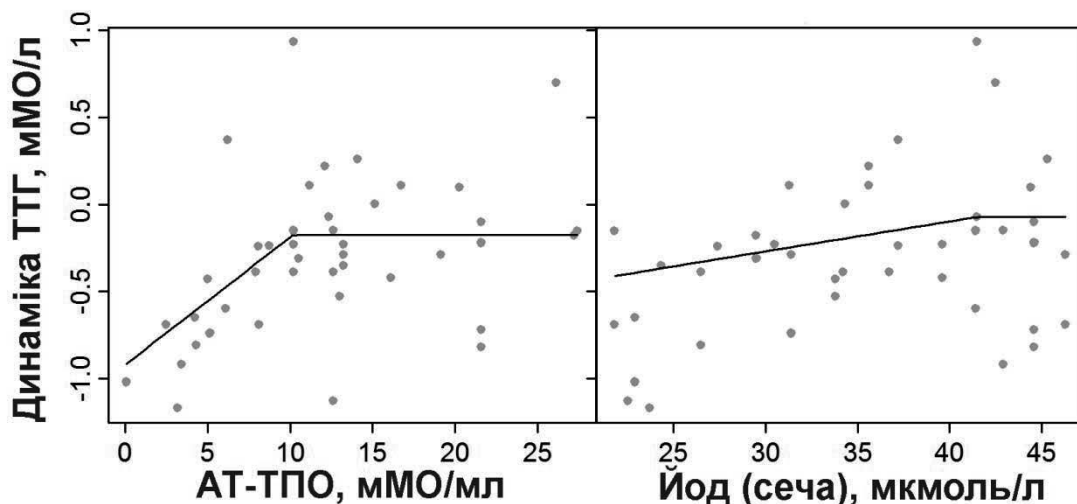


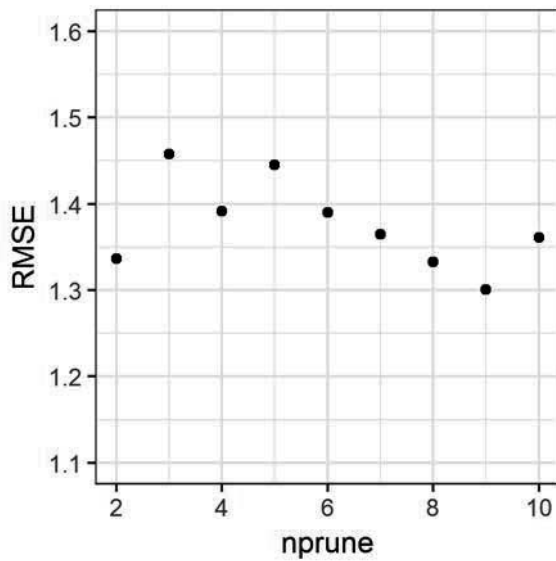
Рис. 2. Графічне відображення ефекту ідентифікованих предикторів у розробленій регресійній моделі для прогнозування динаміки ТТГ.

Показник прогностичної здатності моделі на тестовій вибірці знаходиться у прийнятному діапазоні ( $R^2_{ext}=0,58$ ), статистичні дані щодо точності моделі  $R^2=0,45$  та  $Q^2_{LOO}=0,35$  є в діапазоні середніх величин.

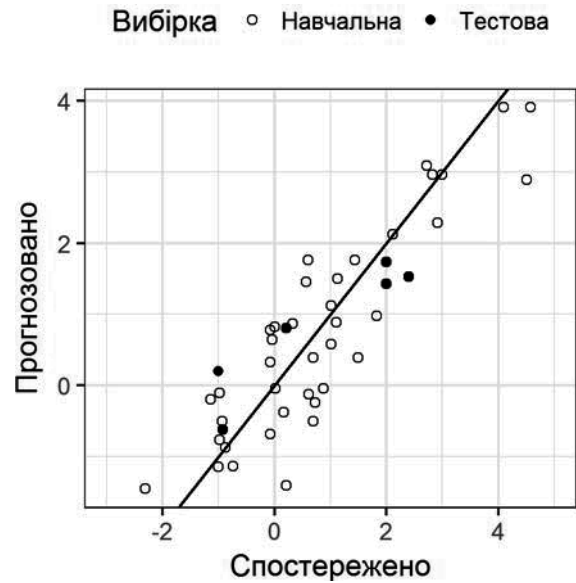
## 2. Модель динаміки Т4 завдяки суплементції препаратом йоду та селену

Серед досліджуваних підлітків початковий рівень вільного Т4 у групі з гіперплазією ЩЗ становив  $12,02 \pm 1,39$  пмоль/л, тоді як у групі з нормальною паренхімою ЩЗ середнє значення Т4 було дещо вищим ( $12,19 \pm 1,10$  пмоль/л). Після 1 місяця суплементції препаратом йоду та селену рівень Т4 підвищився у обох групах, причому динаміка у групі з гіперплазією ЩЗ була більш вираженою (середнє значення  $+1,28 \pm 1,51$  пмоль/л порівняно з  $+0,41 \pm 1,54$  пмоль/л у групі з нормальною паренхімою ЩЗ).

Серед усіх комбінацій досліджуваних гіперпараметрів модель для прогнозування динаміки Т4 має найнижчу похибку при кількості параметрів  $n_{prune}=9$  та степені сплайна  $q=1$  (рис. 3А). Для цієї моделі коефіцієнт детермінації  $R^2=0,80$ , результати ковзної перехресної валідації відповідають  $Q^2_{LOO}=0,35$ , прогностична здатність, визначена на тестовій вибірці, становить  $R^2_{ext}=0,75$ . Порівняння прогнозованих та дійсних значень динаміки Т4 показало, що модель здатна коректно прогнозувати динаміку на усьому діапазоні можливих значень (рис. 3Б). Тест перестановки відгуку не виявив жодного випадку перевищення коефіцієнту детермінації оригінальної моделі її випадковими аналогами. Враховуючи, що в процесі тесту було сконструйовано 100 випадкових реплік, р-величина оригінальної моделі знаходиться на рівні  $p<0,01$ .



А. Похибка ковзної перехресної валідації при різних значеннях гіперпараметра *prune*



Б. Порівняння прогнозованих та спостережуваних значень динаміки Т4

Рис. 3. (А, Б). Візуалізація похибок моделі для прогнозування динаміки Т4 при суплементції препаратом йоду та селену.

До переліку необхідних і достатніх предикторів увійшли такі показники (у порядку зменшення впливу на прогнозне значення): рівень IgG у плазмі крові, концентрація йоду у плазмі крові, вміст ЛПВЩ, рівень ШОЕ та гемоглобіну, концентрація селену у плазмі крові. Стан паренхіми (гіперплазія чи норма) не виявив достатньої прогностичної здібності для включення його у модель. Формула моделі для прогнозування має такий вигляд:

$$\Delta(T4) = 2,7467 + 0,7745 \times h(16,18 - [IgG]) - 0,0347 \times h(124,5 - [Йод\_у\_плазмі]) - 0,2806 \times h([Селен\_у\_плазмі] - 68,1) + 0,3539 \times h([Селен\_у\_плазмі] - 73,8) - 5,7921 \times h(1,2 - [ЛПВЩ]) - 11,612 \times h([ЛПВЩ] - 1,2) + 0,1514 \times h([Гемоглобін] - 120) + 0,8661 \times h([ШОЕ] - 7), \quad (4)$$

де  $h$  позначає так звану «шарнірну» функцію (hinge function).

Відповідно до моделі, найбільший вплив має сумарний рівень IgG у плазмі крові, при-

чому значення  $<16,8$  г/л сприяють більш вираженій позитивній динаміці Т4 внаслідок суплементції, а рівень  $IgG \geq 16,8$  г/л пов'язаний зі слабшим тиреоїдним відгуком. Підвищений рівень IgG характерний при гострих та хронічних інфекціях, аутоімунних патологіях, а також різних захворюваннях сполучної тканини. У цих випадках суплементція препаратом йоду та селену є недостатньою інтервенцією і не призводить до нормалізації тиреоїдного гомеостазу. Наступні фактори – концентрація йоду та селену у плазмі крові – враховують вплив наявних мікроелементних резервів на динаміку Т4 у процесі суплементції. Найкраща позитивна динаміка Т4 спостерігалась при значеннях ЛПВЩ у околі 1,2 ммоль/л. Рівень гемоглобіну  $>120$  г/л та ШОЕ  $>7$  мм/год підвищують прогнозовані значення динаміки Т4. Вплив ідентифікованих предикторів на динаміку Т4 у навчальній вибірці візуалізовано на рисунку 4.

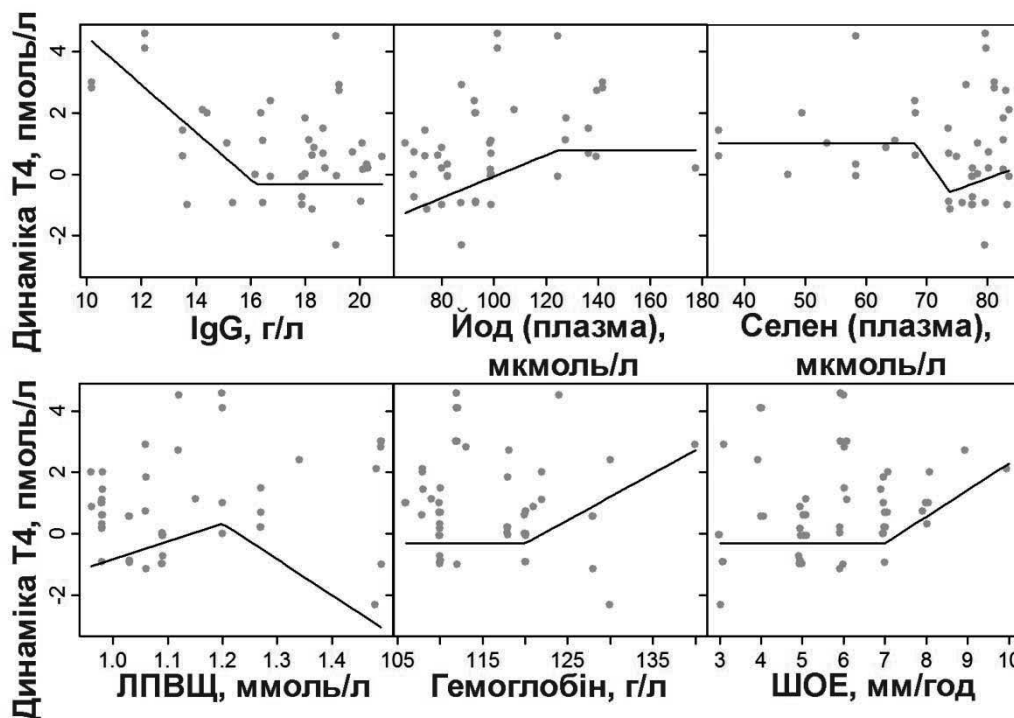


Рис. 4. Графічне відображення ефекту ідентифікованих предикторів у розробленій регресійній моделі для прогнозування динаміки Т4.

Прогностична здатність моделі, що опи- сує динаміку Т4, виявилася достатньо висо- кою при випробовуванні її на тестовій вибір- ці ( $R^2_{ext}=0,75$ ), коефіцієнт детермінації моделі  $R^2=0,80$  також підтверджує високу точність моделі. Невисоке значення коефіцієнту детер- мінації при ковзній валідації  $Q^2_{LOO}=0,35$  (разом з високими  $R^2$  та  $R^2_{ext}$ ) свідчить про те, що по- при хорошу точність прогнозу для більшості випадків, існують окремі випадки невдалих передбачень. Загалом, це не є перешкодою для практичного застосування розробленої моделі з метою окреслення контингенту, су- плементация якого препаратом йоду та селену дозволить нормалізувати тиреоїдний статус.

Домен застосовності отриманих моделей потребує додаткового вивчення, оскільки моделі розроблені з використанням невели- кої кількості експериментальних даних. Крім того, контингент суплементованих осіб був обмежений підлітковим віком та проживан- ням у одному населеному пункті у регіоні з ендемічним йододефіцитом. Подальше роз- ширення дослідженого контингенту дозво- лить уточнити, удосконалити та розширити можливості застосування отриманих моделей

на інші вікові групи та екологічні умови про- живання.

### Висновки

1. Зміни у рівні ТТГ при суплементациі препаратом йоду та селену залежать від по- чаткових показників титру антитіл до тирео- їдної пероксидази та вмісту йоду в сечі.

2. Ступінь позитивних змін (зниження ТТГ, підвищення Т4) при суплементациі пре- паратом йоду та селену залежить від стар- тового вмісту мікроелементу йоду у плазмі крові та/або сечі: чим нижчим є початковий рівень йодної забезпеченості, тим більш ви- раженим є ефект від суплементациі.

4. Показник прогностичної здатності мо- делі на тестовій вибірці знаходиться у при- йнятному діапазоні ( $R^2_{ext}=0,58$ ), статистичні дані щодо точності моделі  $R^2=0,45$  та  $Q^2_{LOO}=0,35$  є в діапазоні середніх величин.

5. Розроблена математична модель харак- теризується належною точністю та прогно- стичною здатністю, дає можливість прогнозу- вати динаміку ТТГ та fT4 при суплементациі препаратом йоду та селену і може бути реко- мендована для подальшого використання.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Берзін В. І., Щудро С. А. Здоров'я дітей та підлітків: гігієнічні та психофізіологічні аспекти // Східноєвроп. журн. громад. здоров'я. – 2011. – №1. – С. 60–61.
2. Оцінювання йододефіцитних захворювань та моніторинг їх усунення : посіб. для керівників програм / Б. Бенуа, Д. Берроу, Ф. Деланже та ін. ; ВОЗ. – 3-е вид. – К. : К.І.С., 2008. – 95 с.
3. Русаков Н. В. Геохимические провинции страны и здоровье населения / Н. В. Русаков, Т. Ю. Завистяева // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 100–102.
4. Труш О. А. Ліквідація йододефіциту в Україні – проблема соціально-економічного значення / О. А. Труш // Ендокринологія. – 2010. – № 2. – С. 347.
5. Наукові аспекти вирішення проблеми йододефіциту у населення України / М.Д. Тронько, М.О. Полумбрик, В.І. Кравченко, Я.Г. Бальон // Ендокринологія. – 2011. – № 2. – С. 189–199.
6. Горленко О.М. Обстеження дитячого контингенту екологічно залежного гірського регіону / О.М. Горленко, Л.Ю. Пушкаш, О.Т. Девіняк // Науковий вісник Ужгородського університету серія «Медицина». – 2017. – Випуск 2 (56). – С. 102–110.
7. Плехова О.І. Алгоритм обстеження та технології лікування дітей з дифузним нетоксичним збором, що мешкають в умовах легкого йододефіциту / Плехова О.І., С.І. Турчина, Н.В. Багацька [та ін.] // Укр. журнал дитячої ендокринології. – 2015. – №3-4. – С. 58–66.)
8. Зелінська Н.Б. Зоб у дітей; клініка, діагностика, лікування (Методичні рекомендації) / Н.Б. Зелінська, А.Л. Резнікова, М.Є. Маменко, О.І. Єрохіна // Сучасна педіатрія. – 2006. – № 1 (10). – С. 57–66.
9. Паньків В. Ендемічний стан (йододефіцитні захворювання) / В. Паньків // Новини медичних та фармацевтичних наук. – 2013. – № 8. – С. 28–31.
10. Burman K. D. Thyroid disorders and diseases / K. D. Burman // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. xiii–xiv.
11. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2001 – P. 1–107.
12. Методика клінічних лабораторних досліджень / под ред. проф. В.С. Камышникова. – 8-е изд. – М.: MED press-in form, 2016. – 736 с.
13. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2007 – P. 1–98.
14. Friedman J.H. Multivariate adaptive regression splines / J.H. Friedman // The annals of statistics. – 1991. – С. 1–67.
15. Earth: Multivariate Adaptive Regression Splines. R package version 4.6.0. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=earth/>
16. Девіняк О.Т. Дослідження зв'язку між структурою 4-тіазолідинонів та їх протипухлинною активністю за допомогою багатовимірних адаптивних регресійних сплайнів / О.Т. Девіняк, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 10, Вип. 4(40). – С. 76–82.
17. Турчина С. Є. Диффузний нетоксический зоб и половое созревание / С.Ю. Турчина // Український журн. дитяч. ендокринології. – 2013. – № 1. – С. 23–28.
18. Кравчун Н. А. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская // Пробл. эндокрин. патології. – 2011. – № 3. – С. 27–34.
19. Zimmermann M.B. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17. – №1. – P. 12.
20. Shilin D.Ye. Aktual'nyye voprosy laboratornoy diagnostiki zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy (sovremennyye rekomendatsii mezhdunarodnykh organizatsiy / D.Ye Shilin // Laboratoriya. – 2002. – № 3. – S. 22–26.
21. Zimmermann M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 79. – P. 231–237.

**REFERENCES**

1. Berzin' V. I., Shchudro S. A. Zdorov'ya ditey ta pidlitkiv: hihiyenichni ta psykhofiziolohichni aspekty // Skhidnoyevrop. zhurn. hromad. zdorov'ya. – 2011. – №1. – P. 60–61.
2. Benua B. Otsinyuvannya yododefitsytnykh zakhvoryuvan' ta monitorynh yikh usunennya : posib. dlya kerivnykiv prohran / B. Benua, D. Berrou, F. F. Delanzhe. – VOZ. – 3-e vyd. – Kyiv: K.I.S, 2008. – 95 s. –



3. Rusakov N. V. Heokhymycheskye provyntsyy strany y zdorov'e naselenyya / N. V. Rusakov, T. YU. Zavystyaeva // Hyhyena y san'yaryya. – 2006. – № 5. – S. 100–102.
4. Trush O. A. Likvidatsiya yododefitytu v Ukrayini - problema sotsial'no-ekonomichnoho znachennyya / O. A. Trush // Endokrynolohiya. – 2010. – № 2. – S. 347.
5. Naukovi aspekty vyrishennyya problemy yododefitytu u naselennyya Ukrayiny / M.D. Tron'ko, M.O. Polumbryk, V.I. Kravchenko, YA.H. Bal'on // Endokrynolohiya. – 2011. – № 2. – S. 189–199.
6. Horlenko O.M. Obstezhennyya dytyachoho kontynhenta ekolohichno zaleznoho hirs'koho rehionu / O.M. Horlenko, L.YU. Pushkash, O.T. Devinyak // Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu seriya «Medytsyna». – 2017. – Vypusk 2 (56). – C. 102–110.
7. Plekhova O.I. Alhorytm obstezhennyya i tekhnolohiya likuvannyya ditey iz dyfuznym netoksychnym zobom, shcho meshkayut' v umovakh lehkoho yododefitytu / O.I. Plekhova, S. I. Turchyna, N.V. Bahats'ka [ta in.] // Ukr. zhurnal dytyachoyi endokrynolohiyi. – 2015. – №3–4. – S. 58–66.)
8. Zelins'ka N.B. Zob u ditey; klinika, dyferentsiyana diahnozyka, likuvannyya (Metodychni rekomendatsiyi) / N.B. Zelins'ka, A.L. Reznikova, M.YE. Mamenko, O.I. Yerokhina // Suchasna pediatriya. – 2006. – № 1 (10). – S. 57–66.
9. Pan'kiv V. Endemichnyy zob (yododefitytni zakhvoryuvannyya) / V. Pan'kiv // Novosty medytsyny y farmatsyy. – 2013. – № 8. – S. 28–31.
10. Burman K. D. Thyroid disorders and diseases / K. D. Burman // Med. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 98–108.
11. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2001 – P. 1–107.
12. Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy / pod red. prof. V.S.Kamyshnikova. – 8-e vyd. – M.: MEDpress-in form, 2016. – 736 s.
13. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Third edition. – Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. – 2007 – P. 1–98.
14. Friedman J.H. Multivariate adaptive regressions splines / J.H. Friedman // The annals of statistics. – 1991. – C. 1–67.
15. Earth: Multivariate Adaptive Regression Splines. R package version 4.6.0. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=earth/>
16. Devinyak O.T. Doslidzhennyya zv'yazku mizh strukturoyu 4-tiazolidynoniv ta yikh protypukhlynnoyu aktyvnisty za dopomohoy bahatovymirnykh adaptyvnykh rehresiynykh splayniv / O.T. Devinyak, R.B. Lesyk // Zhurnal orhanichnoyi ta farmatsevychnoyi khimiyi. – 2013. – T. 10, Vyp. 4(40). – S. 76–82.
17. Turchyna S. Y. Dyffuznyy netoksycheskyy zob y polovoe sozrevanye / S. Y. Turchyna // Ukrayins'kyy zhurn. dytyachoyi endokrynol. – 2013. – № 1. – S. 23–28
18. Kravchun N. A. Hypotyreozy: épydemyolohyya, dyahnozyka, opyt lechenyya / N. A. Kravchun, Y. V. Chernyavskaya // Probl. endokryn. patolohiyi. – 2011. – № 3. – S. 27–34
19. Zimmermann M.B. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17. – №1. – P. 12.
20. Shilin D.Ye. Aktual'nyye voprosy laboratornoy diahnozyki zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy (sovremennyye rekomendatsii mezhdunarodnykh organizatsiy / D.Ye Shilin // Laboratoriya. – 2002. – № 3. – S. 22–26.
21. Zimmermann M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report/ M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl, J. Weidinger-Toth, J. Podoba, S. Hess, F. Delange // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. – Vol. 79. – P. 231–237.



УДК 616.37-008.64:616.16]-053.2-085.27

## ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

*Майданник В.Г.<sup>1</sup>, Шевченко Т.А.<sup>1</sup>, Корнійко Л.Ю.<sup>1</sup>, Гавриленко Ю.В.<sup>2</sup>*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра педіатрії № 4, м. Київ<sup>1</sup>,  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка, м. Київ<sup>2</sup>*

**Резюме.** Вступ. Метаболічні порушення, що виникають при ЦД 1 типу стимулюють гіперпродукцію супероксидів в ендотеліальних клітинах великих і малих судин, а також у міокарді.

Мета дослідження: оцінити ефективність впливу L-аргініну на стан мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

Матеріали та методи. Було обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу. Загальноклінічне обстеження та лікування проводилися згідно з «Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу», на базі міського дитячого ендокринологічного відділення ДКЛ №6 м. Києва. Стан мікроциркуляторного русла у дітей і підлітків досліджували за допомогою комп'ютерної капіляроскопії. Об'єктом дослідження були капіляри. Для корекції виявлених порушень призначали курс лікування препаратом «Тівортін» (L-аргінінова кислота).

Результати. На фоні прийому L-аргінінової кислоти за даними аналізу Каплана-Мейєра, виявлена достовірна ( $p < 0,05$ ) ефективність порівняно з лікуванням дітей контрольної групи, що може свідчити про покращення стану судинної стінки та кровотоку капілярів.

Висновки. L-аргінінова кислота позитивно впливає на ланки кровообігу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1 типу, мікроциркуляція, капіляроскопія, L-аргінінова кислота.

### **The effect of L-arginine on microcirculation in children with diabetes 1 type**

*Maidannyk V.G.<sup>1</sup>, Shevchenko T.A.<sup>1</sup>, Kornijko L.Yu.<sup>1</sup>, Gavrilenko Yu.V.<sup>2</sup>*

**Summary.** Introduction. Metabolic disorders that occur in type 1 diabetes stimulate hyperproduction of superoxides in endothelial cells of large and small blood vessels.

The purpose of the study is evaluate effectiveness of L-arginine on the microcirculatory in children with type 1 diabetes mellitus.

Materials and methods. There were examined 90 children with type 1 diabetes. Clinical examination and treatment were conducted in accordance with the «Protocol providing medical care to children with type 1 diabetes mellitus», based on the city endocrinology department of Children's Clinical Hospital №6 in Kyiv. The state of microcirculatory in children and adolescents was investigated using computer capillaroscopy. We prescribed a course of treatment with L-arginine acid to correct the violations were detected.

Results According to the Kaplan-Meyer analysis, a reliable ( $p < 0.05$ ) efficacy compared with the treatment of children in the control group was detected in the background of L-arginine acid intake, which may indicate an improvement in the vascular wall and bloodflow of the capillaries.

Conclusion. L-arginine acid has a positive effect on blood circulation

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, microcirculation, capillaroscopy, L-arginine acid

### **Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) на сьогодні визнають як метаболічне (обмінне) захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією внаслідок порушень дії інсуліну, його секреції або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією і недостатністю різних органів та систем. Ускладнення цукрового

діабету пов'язані, перш за все, з ураженням судин дрібного і великого калібру діабетичні мікро- і макроангіопатії (ретинопатія, нефропатія, інфаркт міокарда, церебральний інсульт, гангрена нижніх кінцівок), що значно знижує якість життя пацієнтів та призводить до ранньої інвалідизації та смертності. Метаболічні порушення, що виникають при ЦД 1 типу стимулюють гіперпродукцію суперокси-



дів у ендотеліальних клітинах великих і малих судин, а також у міокарді [1]. Останнім часом в експериментальних і клінічних дослідженнях все більше з'являються дані про роль оксидативного стресу, який відіграє у розвитку ЦД та судинних і неврологічних ускладнень захворювання [2]. Вивчення мікроциркуляції (МЦ) має велике значення, оскільки капіляри першими реагують на зміни в організмі шляхом зміни функціонального стану і морфологічної перебудови, що веде до порушень метаболізму. МЦ швидко реагує на дію різних патологічних чинників, тому її порушення можуть бути досить ранніми, а при тривалій дії стійкими і часто єдиними ознаками захворювання [3].

За останні роки зріс інтерес до ролі та можливих терапевтичних ефектів антиоксидантної системи, що бере участь у патофізіологічних процесах організму [4]. Антиоксидантні властивості притаманні L-аргініновій кислоті. У літературі не достатньо даних про використання L-аргінінової кислоти при ЦД 1 типу, а особливо в дитячому віці [5, 6]. Проведене дослідження Neubauer-Geryk et al. виявили зміни в мікроциркуляції при призначенні L-аргінінової кислоти [7].

«Тівортін» (діюча речовина якого є L-аргінінова кислота) має антиоксидантні, антигіпоксичні, мембраностабілізуючі та цитопротекторні властивості. Він проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. Також «Тівортін» пригнічує синтез асиметричного диметиларгініна – потужного ендogenous стимулятора ОС.

#### **Мета дослідження**

Оцінити ефективність впливу L-аргініну на стан мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу.

#### **Матеріали та методи**

Було обстежено 90 дітей, хворих на ЦД 1 типу, віком  $13,59 \pm 1,04$  р., із тривалістю захворювання  $4,68 \pm 3,49$  р. Із них 47 хлопчиків та 43 дівчат. Серед них було виявлено 50% (n=45) дітей з ЛОР-патологією. З них у 40% – із тонзилітом, у 18,80 % – викривлення носової перегородки, у 10% – рецидивуючі носові кровотечі. Загальноклінічне обстеження та лікування проводилися згідно з «Протоколом надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу» [8], на базі міського дитячого ендокринологічного відділення ДКЛ №6 м. Київ. Стан мікроциркуляторного русла у дітей і підліт-

ків досліджували за допомогою комп'ютерної капіляроскопії великого нігтя, за методикою W. Lombard [9] та біомікроскопії кон'юнктиви ока, за методикою Н.Б. Шульпіної [10]. Капіляроскопію та біомікроскопію кон'юнктиви ока проводили за допомогою капіляроскопа supereyes usb portable digital microscope model b010 при збільшенні у 200 разів. Об'єктом дослідження були капіляри. Оцінювали зміни форми, довжини, рівномірності калібру капілярної петлі – стабільні показники порушення мікроциркуляторного русла (МЦР), які виявляються при довготривалому захворюванні. Для корекції виявлених порушень 30 дітям, хворим на ЦД 1 типу, на фоні базисної терапії призначали курс лікування препаратом «Тівортін» (діючою речовиною якого є L-аргінінова кислота). Виробником препарату «Тівортін» є «Юрія-Фарм», зареєстрований в Україні і дозволений для використання у дітей із 3-х років (реєстраційне посвідчення UA/8954/01/01, наказ МОЗ №1123 від 23.12.13 – розчин для інфузії). До групи контролю увійшли діти, хворі на цукровий діабет 1 типу, які не отримували «Тівортін».

#### **Результати досліджень**

У попередніх дослідженнях було виявлено залежність ЛОР-патології від ступеня порушення мікроциркуляції за даними капіляроскопії нігтьового ложа у дітей, хворих на ЦД 1 типу, та збільшення частоти порушень мікроциркуляції (у 3 рази) у дітей хворих на ЦД 1 типу із ЛОР-патологією ніж без захворювань ЛОР-органів [11]. Також було проведено аналіз кореляційних зв'язків між показниками капіляроскопії слизової оболонки перегородки носа та бульбарної мікроскопії у дітей із ЦД 1 типу на фоні хронічної патології ЛОР-органів. При проведенні кореляційного аналізу було встановлено прямий взаємозв'язок між наявністю хронічної ЛОР-патології і наявністю судинних клубочків ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), а також між змінами сітчастою структурою капілярів ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ) за даними бульбарної мікроскопії. Позасудинні порушення (геморагії), що визначалися при мікроскопії слизової оболонки перегородки носа достовірно корелюють із міандричною звивистістю капілярів ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) і наявністю аномальних судин ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ) [12, 13].

Результати наших досліджень капіляроскопії нігтьового ложа виявили судинні зміни (згідно з класифікацією Maggio) у дітей, хво-



рих на ЦД 1 типу, вже на початку хвороби. Внутрішньосудинні та позасудинні зміни виявлено у дітей із тривалістю захворювання більше одного року [14]. Дані кореляційного аналізу підтвердили достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа. Кореляційний аналіз встановив прямий взаємозв'язок між множинною нерівномірністю калібру судин кон'юнктиви ока із безсудинними ділянками капіляроскопічної картини нігтьового ложа ( $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ), між міандричною звивистістю артеріол кон'юнктиви ока і збільшенням кількості функціональних капілярів нігтьового ложа ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$ ). Також непрямий зв'язок визначався між множинними мікроаневризми та розширенням капілярних браншів ( $r=-0,39$ ,  $p<0,01$ ) [15].

Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юнктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа, а також між показниками капіляроскопії слизової оболонки перегородки носа та бульбарної мікроскопії у дітей із ЦД 1 типу, що може свідчити про єдність мікроциркуляторного русла та про зміни мікроциркуляції на всіх ланках кровообігу.

Для корекції виявлених порушень мікроциркуляторного русла 30 дітям, хворим на ЦД 1 типу, на фоні базисної терапії призначали курс лікування препаратом «Тівортін». Цей препарат призначали у дозі 5 мл/кг/добу (але не більше 100 мл/добу) дітям віком до 12 років, старше 12 років – 100 мл/добу, внутрішньовенно крапельно із швидкістю 10 крапель/хв у перші 10–15 хв., потім швидкість збільшували до 30 крапель/хв. На час дослідження загальний стан дітей був задовільний і залишався таким протягом прийому препарату. Під час лікування «Тівортіном» та після його проведення в жодній дитини не було виявлено побічних токсичних чи алергічних проявів дії препарату, що свідчить про безпеку його застосування у цієї категорії дітей.

Вивчення стану мікроциркуляторного русла проводили у дітей, хворих на ЦД 1 типу, до та після лікування «Тівортіном». При проведенні капіляроскопії нігтьового ложа в динаміці у дітей, хворих на ЦД 1 типу, через один тиждень після прийому «Тівортіну» спостерігалось покращення в мікроциркуляторному руслі. Спостерігалось відновлення діаметра капілярів та довжини капілярів у дітей основної групи. Так, до лікування 86,7%

дітей мали порушення діаметра капілярів та 26,6% дітей – порушення довжини петлі капілярів. Після лікування кількість дітей із порушеним діаметром капілярів зменшилась до 50% ( $p<0,05$ ), а із порушенням довжини петлі капілярів – до 6,6% ( $p<0,05$ ), що може свідчити про покращення тонусу судинної стінки. У дітей з групи контролю спостерігалось незначне зменшення дітей із порушеним діаметром капілярів (відповідно з 70% дітей до 61,7%), та із порушеною довжиною петлі капілярів (з 50% до 41,7% дітей). Також простежується покращення кровотоку після прийому курсу «Тівортіном». Так, у 40% та 43% дітей, хворих на ЦД 1 типу, спостерігався прискорений та сповільнений кровоток, після проходження курсу терапії «Тівортіном» кількість дітей із порушеним кровотоком зменшилось до 16,6% ( $p<0,05$ ) та 20%, що також може свідчити про покращення тонусу судинних стінок. У групі контролю спостерігалось порушення кровотоку у 40% дітей, через два тижні відсоток дітей із порушеним кровотоком зменшився лише до 30%. При проведенні біомікроскопії кон'юнктиви ока у дітей, хворих на ЦД 1 типу основної групи серед судинних змін спостерігалось поодинокі нерівномірності калібру судин у 33,3% дітей, міандрична звивистість венул у 13,3% дітей, поодинокі мікроаневризми у 6,6% дітей, та серед позасудинних змін були виявлені периваскулярний набряк у 13,3% дітей. Після прийому курсу «Тівортіну» простежувалось покращення судин кон'юнктиви ока у дітей, хворих на ЦД 1 типу. Так, зменшився відсоток дітей із поодинокими нерівномірностями калібру судин та міандричною звивистістю венул до 3,3%. Після лікування не було виявлено поодинокі мікроаневризми та периваскулярний набряк у дітей. Що може свідчити про покращення стану судин кон'юнктиви ока. При проведенні бульбарної мікроскопії кон'юнктиви ока у контрольної групи серед судинних змін спостерігалось поодинокі нерівномірності калібру судин у 43,3% дітей, міандрична звивистість венул та поодинокі мікроаневризми у 23,3% дітей, та серед позасудинних змін були виявлені периваскулярний набряк у 10% дітей. Через два тижні в групі контролю відсоток дітей із поодинокими нерівномірностями калібру судин зменшився до 33,3%, із міандричною звивистістю венул – до 20%, із поодинокими мікроаневризми – до 16,6% дітей. Периваскулярний набряк був виявлен у 8,3% дітей.



Нами було проведено аналіз отриманих даних методом Каплана-Майєра. За даними аналізу Каплана-Мейєра ефективність лікування препаратом «Тівортін» достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від контрольної групи. Так, на 14 день після лікування при бульбар-

ній мікроскопії кон'юнктиви ока 3,3 % пацієнтів мали нерівномірний калібр судин проти 33,3% пацієнтів контрольної групи (рис. 1), що може свідчити про покращення тону судинної стінки на фоні лікування «Тівортіном» в основній групі.

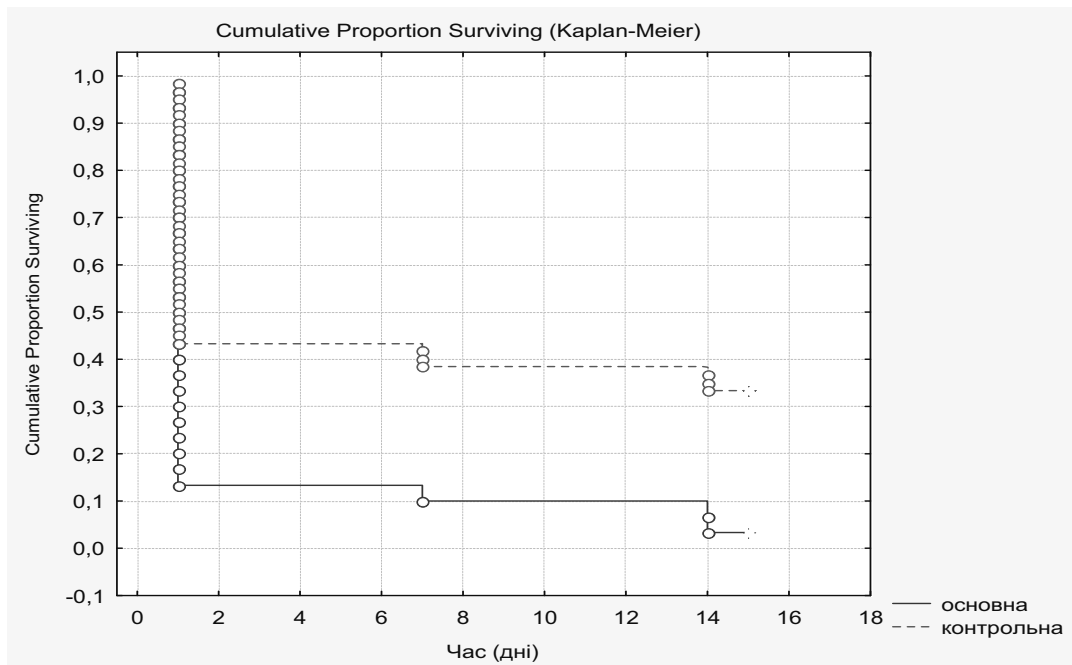


Рис. 1. Ефективність лікування за показником нерівномірність калібру судин за даними бульбарної мікроскопії при порівнянні основної та контрольної груп, достовірність різниці –  $p < 0,05$ .

На 14 день після лікування у дітей основної групи не спостерігалось при бульбарній мікроскопії поодиноких мікроаневризмів, у

той час у 28,3% дітей контрольної групи виявлено поодинокі мікроаневризми ( $p < 0,05$ ), (рис. 2).

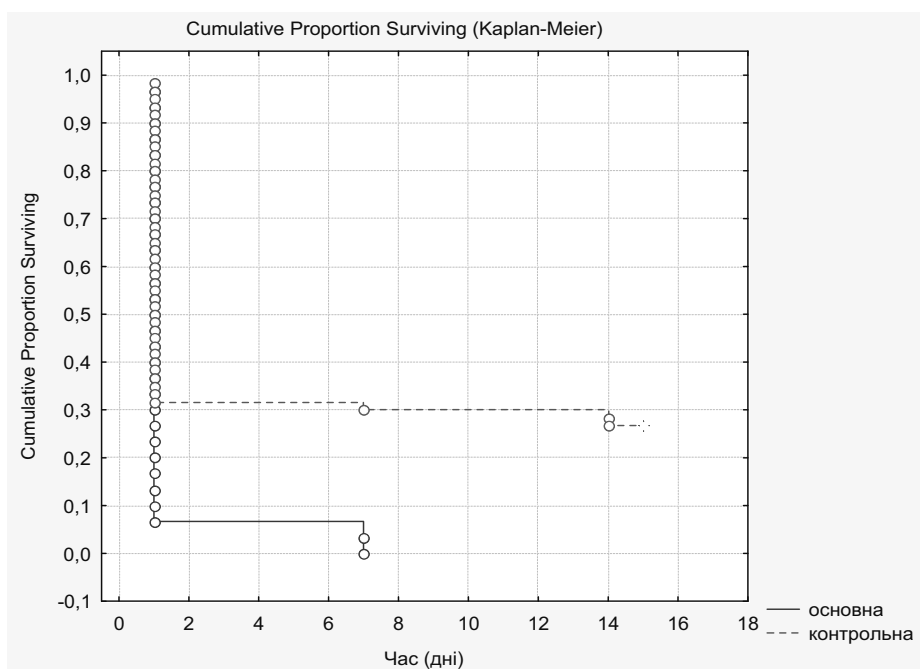


Рис. 2. Ефективність лікування за показником поодиноких мікроаневризмів за даними бульбарної мікроскопії при порівнянні основної та контрольної груп, достовірність різниці –  $p = 0,00175$ .



Після лікування на 14 день у 3,3% пацієнтів спостерігалась міандрична звивистість

при бульбарній мікроскопії проти 28,3% пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

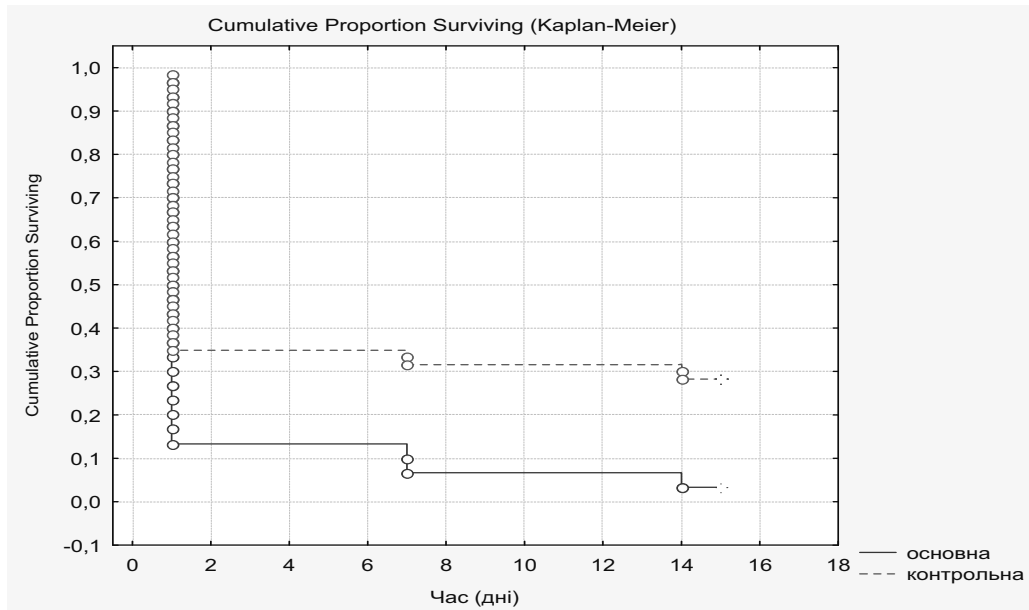


Рис. 3. Ефективність лікування за показником міандричної звивистості за даними бульбарної скопії при порівнянні основної та контрольної груп, достовірність різниці –  $p < 0,05$ .

При проведенні капіляроскопії нігтьового ложа на 14 день після лікування «Тівортіном» у 6,6% пацієнтів спостерігалось пору-

шення довжини петлі капілярів проти 41,7% пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

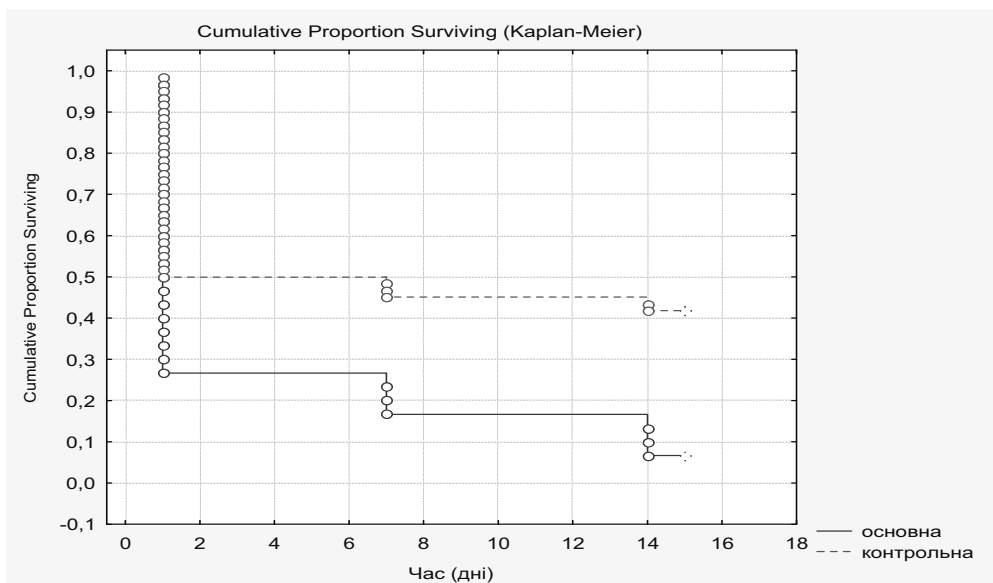


Рис. 4. Ефективність лікування за показником порушення довжини петлі капілярів за даними капіляроскопії нігтьового ложа при порівнянні основної та контрольної груп, достовірність різниці –  $p < 0,05$ .

Це може свідчити про покращення тону судинної стінки на фоні лікування в основній групі.

### Висновки

1. Встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками біомікроскопії кон'юн-

ктиви ока та капіляроскопією нігтьового ложа ( $r = -0,39 - 0,36$ ,  $p < 0,05$ ), а також між показниками капіляроскопії слизової оболонки перегородки носа та бульбарної мікроскопії ( $r = 0,31 - 0,53$ ,  $p < 0,05$ ), у дітей із ЦД 1 типу свідчать про єдність мікроциркуляторного русла та про зміни мікроциркуляції на всіх ланках кровообігу.



2. На фоні прийому L-аргінінової кислоти за даними аналізу Каплана-Мейєра, виявлена достовірна ( $p < 0,05$ ) ефективність порівняно з лікуванням дітей контрольної групи, що може свідчити про покращення стану судинної стінки та кровотоку капілярів.

3. Позитивний вплив препарату L-аргінінової кислоти на капіляри нігтьового ложа та

кон'юнктиви ока, може вказувати про позитивний вплив на всі ланки кровообігу.

4. Ефективність «Тівортину» та відсутність побічних дій на організм дітей дають підставу для включення препарату до комплексної терапії дітей з ЦД з метою корекції ОС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Tiwari B.K., Pandey K.B., Abidi A.B., Rizvi S.I. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *J. Biomark.* 2013;2013:378790.
2. Yamagishi S., Maeda S., Matsui T., Ueda S., Fukami K., Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* Volume 1820, Issue 5, May 2012. – P. 663–671.
3. Дедов И.И. Эндокринология: учебник для вузов / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. – Москва: Издательская группа «ГЭОТАР – Медиа», 2007. – 417 с.
4. Fatmah A. Matough, Siti B. Budin, Zariyantey A. Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. *SQU Medical Journal*, February 2012, Volume 12, Issue 1,5-18.
5. Корсунов В.А. Розлади легеневої гемодинаміки при сепсисі у дітей та можливості їх корекції за допомогою інфузії аргініну // *Клінічна фармація*. – 2009. – Т.13, №14. – С. 23–27.
6. Stambouli-Guerriche A.B. et al. J. Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children. *Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 6(2). – P. 5–11.
7. Jolanta Neubauer-Geryk M.D. Decreased Reactivity of Skin Microcirculation in Response to L-Arginine in Later-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Apr; 36(4): 950–956.
8. Протокол надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет 1 типу [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). – Назва з екрана.
9. Селезнев С.А. Клинические аспекты микрогемодинамики / Селезнев С.А. – Л.: Медицина, 1985. – 207 с.
10. Шульпина И.Б. Щелевая лампа и ее применение / Шульпина И.Б. – М.: Медицина, 1974. – 264 с.
11. Митюрязева И.А., Гавриленко Ю.В., Гнилоскурченко А.В. Состояние микроциркуляторного русла у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на фоне патологии лор-органов // *Международный научно-практический журнал «Оториноларингология. Восточная Европа»*. – 2015. – № 1 (18). – С. 83–94.
12. Митюрязева И.А., Гавриленко Ю.В., Гнилоскурченко А.В. Корреляционные связи показателей микроциркуляции у детей с сахарным диабетом 1-го типа на фоне хронической патологии лор-органов // *Международный научно-практический журнал «Оториноларингология. Восточная Европа»*. – 2015. – №2 (19). – С. 83–94.
13. Iurii Gavrylenko<sup>1</sup>, Andrei Laiko<sup>1</sup>, Inga Mityuryayeva<sup>2</sup>, Anna Hnyloskurenko<sup>2</sup>. Correlation Features of Microcirculation Parameters in Children with Type 1 Diabetes Mellitus And Chronic Tonsillitis. *Journal of Dental and Medical Sciences.* Volume 15, Issue 8 Ver. X (August. 2016). – P. 65–68.
14. Митюрязева И.А., Гнилоскурченко А.В., Шевченко Т.А. Особенности микроциркуляторного русла у детей с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2015. – Т. 7 (3). С. 18–25.
15. Шевченко Т. А. Кореляційні зв'язки показників мікроциркуляторного русла у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу / Т. А. Шевченко, Л. Ю. Корнійко // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2017. – №2 (101). – С. 37–42.

## REFERENCES

1. Tiwari, B.K., Pandey, K.B., Abidi, A.B., Rizvi, S.I. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. *J. Biomark.* 2013;2013:378790.
2. Yamagishi S., Maeda S., Matsui T., Ueda S., Fukami K., Okuda S. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* Volume 1820, Issue 5, May 2012, Pages 663-671.



3. Dedov I.I., Endokrinologiya: uchebnyk dlya vuzov / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. – Moskva: izdatel'skaya gruppa «GEOTAR – Media», 2007. – 417 s.
4. Fatmah A., Matough, Siti B., Budin, Zariyantey A., Hamid, Nasar Alwahaibi, Jamaludin Mohamed. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications. SQU Medical Journal, February 2012, Vol.12, Issue 1, 5-18.
5. 5. Korsunov V.A. Rozlady lehenevoyi hemodynamiky pry sepsysi u ditey ta mozhyvosti yikh korektsiyi za dopomohoyu infuziyi arhininu. Klinichna farmatsiya. 2009. T.13, №14, 23-27.
6. Stambouli-Guerriche A.B. et al. J. Elevation of oxidative stress markers in Type 1 diabetic children. Diabetes Endocrinol. 2015, Vol. 6(2), pp. 5-11.
7. Jolanta Neubauer-Geryk M.D. Decreased Reactivity of Skin Microcirculation in Response to l-Arginine in Later-Onset Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2013 Apr; 36(4): 950-956.
8. Protokol nadannya medichnoї dopomogi дітям khvorim na tsukrovyy díabet 1 tipu [Yelektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: URL: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20060427\\_254.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20060427_254.html). – Nazva z yekrana.
9. Seleznev S.A. Klinicheskiye aspekty mikrogemotsirkulyatsii / Seleznev S.A. – L.: Meditsina, 1985. – 207 s.
10. Shul'pina I.B. Shchelevaya lampa i yeye primeneniye / Shul'pina I.B. – M.: Meditsina, 1974. – 264 s.
11. Mityuryayeva I.A., Gavrilenko YU.V., Gniloskurenko A.V. Sostoyaniye mikrotsirkulyatornogo rusla u patsiyentov s sakharnym diabetom 1-go tipa na fone patologii lor-organov, mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal «Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa» 1 (18) 2015, s. 83-94.
12. Mityuryayeva I.A., Gavrilenko YU.V., Gniloskurenko A.V. Korrelyatsionnyye svyazi pokazateley mikrotsirkulyatsii u detey s sakharnym diabetom 1-go tipa na fone khronicheskoy patologii lor-organov, mezhdunarodnyy nauchno-prakticheskiy zhurnal «Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa» 2 (19) 2015, s. 83-94.
13. Iurii Gavrylenko<sup>1</sup>, Andrei Laiko<sup>1</sup>, Inga Mityuryayeva<sup>2</sup>, Anna Hnyloskurenko<sup>2</sup>. Correlation Features of Microcirculation Parameters in Children with Type 1 Diabetes Mellitus And Chronic Tonsillitis. Journal of Dental and Medical Sciences. Volume 15, Issue 8 Ver. X (August. 2016), PP 65-68.
14. Mytyuryayeva Y.A., Hnyloskurenko A.V., Shevchenko T.A. Osobennosti mykrotsyrkulyatornogo rusla u detey s sakharnym dyabetom 1 tipa v zavysymosti ot dlytel'nosti zabolevanyya. Mezhdunarodnyy zhurnal pedyatryy, akusherstva y hynekolohyy 2015; T 7 (3):18-25.
15. Shevchenko T. A. Korelyatsiyni zv'yazky pokaznykiv mikrotsyrkulyatornogo rusla u ditey, khvorykh na tsukrovyy diabet 1 tipu / T. A. Shevchenko, L. YU. Korniyko // Ukrayins'kyy naukovo-medychnyy molodizhnyy zhurnal. – 2017. – №2 (101). – S. 37-42.

Отримано 25.03.18 р.



УДК 616.12 – 008.331.1 – 056.52 – 06:616.36/.361

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ДІТЕЙ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Горленко О.М., Сочка Н.В., Дебрецені О.В., Радовецька Г.В., Ленченко А.В.,  
Александров О.Ю., Переста М.І., Брич В.В., Піриді В.Л.*

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

**Резюме.** Для вирішення поставленої мети було обстежено 80 дітей із діагнозом первинна артеріальна гіпертензія в асоціації з ендотеліальною дисфункцією і сформовано 2 групи: 1 група, n = 40 пацієнтів, які отримували базове лікування (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту III покоління, лізиноприл); 2 група, n = 40 пацієнтів, які отримували оптимізоване лікування (базове лікування було доповнене препаратом лецитин «Pharmetics Inc»). Виявлено порушення ланок гомеостазу у дітей з АГ, зокрема ліпідограми, мінерального обміну, в системі ендогенної антиоксидантної системи, рівнях інтенсивності запальної відповіді дитячого організму та стану гемостазіограми. Доведено ефективність оптимізованого лікування АГ при додаванні хворим препарату есенціальних фосфоліпідів (лецитину), а також його вплив на функції ендотелію.

**Ключові слова:** підлітки, первинна артеріальна гіпертензія, дисфункція ендотелію, лікування.

### **The essential phospholipids influence on functional parameters in children with Arterial Hypertension**

*Horlenko O.M., Sochka N.V., Debrecei O.V., Radovetskaya G.V., Lenchenko A.V., Aleksandrov O.Yu., Peresta M.I., Brych V.V., Piridi V.L.*

**Summary.** The date is devoted to the problem of optimization of the treatment of children with primary hypertension and endothelial dysfunction according to changes in clinical and morphological characteristics. To solve this objective 80 children diagnosed with primary hypertension and endothelial dysfunction syndrome were examined and divided into two groups: 1 group, n = 40 patients, used basic treatment (Angiotensin-converting Enzyme inhibitor, lisinopril, third generation), group 2, n = 40 patients, who used optimized treatment (with the inclusion to the basic treatment of lecithin «Pharmetics Inc» in the age dose). Problems with homeostasis were found in the case of adolescents with primary arterial hypertension and endothelial dysfunction, including lipidogram, mineral metabolism, in the endogenous antioxidant system, the level of intensity of child's organism inflammatory response and the coagulogram condition. Based on cytokine profile tests and the antibody production of child's organism, the morphofunctional characteristics of the heart and blood vessels, the clinical and pathogenetic significance of endothelial dysfunction of adolescents with primary arterial hypertension were confirmed. The efficiency of optimized treatment has been proved in the case of adolescents with primary arterial hypertension and endothelial dysfunction when they used basic treatment with the inclusion of essential phospholipids (lecithin) and its positive effect on endothelial function.

**Key words:** adolescent, arterial primary hypertension, endothelial dysfunction, treatment.

### **Вступ**

Згідно з сучасними уявленнями, артеріальна гіпертензія (АГ) – це багатофакторне захворювання, розвиток якого обумовлений взаємодією генетичних порушень і набутих змін регуляції кровообігу і розглядається як складний комплекс нейрогуморальних, гемодинамічних і метаболічних чинників, взаємовідношення яких трансформується в часі, що визначає можливість переходу одно-

го варіанта перебігу АГ в інший у одного і того ж хворого [1].

Аналіз результатів дослідження АГ у дітей і підлітків, проведений Букатиним М.В. та співавт. (2006), виявив тенденцію до росту АГ в більшому ступені у підлітків, що мешкають у містах, у порівнянні з дітьми сільської місцевості. Одним із пояснень цієї тенденції вважають той факт, що «соціальний тягар» у міських дітей у середньому в 1,5 рази вищий,



ніж у сільських (вищий рівень гіподинамії, поширеності шкідливих звичок, більша інтелектуальна завантаженість, значна кількість дітей знаходяться в умовах хронічного психоемоційного стресу тощо) [2].

Встановлено, що відносний ризик розвитку АГ збільшується в 4,2 разу в дітей, що проводять за моніторами комп'ютерів і екраном телевізора більше 2 годин на добу в порівнянні з однолітками, що присвячують цьому дозвіллю не більше 1 години [3].

Таким чином, АГ у наш час розглядають як поліетіологічне захворювання. Чинники, що призводять до його розвитку, умовно поділяють на ендогенні та екзогенні. До ендогенних чинників відносять спадковість, масу тіла, зріст, стать, особистісні характеристики, до екзогенних – харчування, низьку фізичну активність, психоемоційні навантаження, куріння, підвищене споживання солі [4, 5, 6].

#### Мета дослідження

Оптимізація лікування дітей з АГ в асоціації з ЕД шляхом вивчення клініко-морфофункціональних характеристик порушень серцево-судинної системи та використання есенціальних фосфоліпідів для корекції ендотеліальної дисфункції.

#### Матеріали та методи

Нами відібрано 80 підлітків у віці 15-17 років (середній вік –  $16,0 \pm 0,11$ ), серед них – 32 хлопців ( $40,0 \pm 7,75$ ) і 48 дівчат ( $60,0 \pm 7,75$ ), у яких ідентифіковано ДЕ. Середній зріст підлітків складав  $172,0 \pm 0,99$  см ( $174,50 \pm 1,26$  см у хлопців та  $162,50 \pm 0,68$  см у дівчат), що відповідає 50 центилі, маса тіла –  $46,0 \pm 1,01$  кг ( $49,5 \pm 1,61$  кг у хлопців та  $46,0 \pm 1,24$  кг у дівчат), що відповідає 10 центилі у дітей, як хлопчиків, так і дівчат. Для проведення лікувально-профілактичних заходів основний контингент із діагнозом ПАГ в асоціації з ДЕ було розділено на 2 підгрупи по 40 підлітків та призначено одній підгрупі базове лікування, згідно з Наказом МОЗ України від 19.07.2005 року №362, та другій підгрупі було призначено оптимізоване лікування, яке включало базове з додаванням препарату есенціальних фосфоліпідів (лецитину) ліцензія («Pharmetics Inc.», Канада, МОЗ України від 04.09.2008 року, реєстраційний номер: №3568). ЕФЛ – це фосфоліпідні екстракти високого очищення, отримані з соєвих бобів, що містять ненасичені жирні кислоти. Препарати

есенціальних фосфоліпідів володіють мембранотропними властивостями; метаболічним і гепатопротекторним ефектами; регулюють ліпідний і вуглеводний обмін. Есенціальні фосфоліпіди – основні елементи в структурі клітинної оболонки і клітинних органел (мітохондрій). Лікування есенціальними фосфоліпідами призводить до значного поліпшення біохімічних показників, таких як сироваткові АЛАТ, АсАТ, а також до зменшення некрозу і запалення.

#### Результати досліджень

За нашими даними можна ідентифікувати такі позитивні впливи призначення оптимізованого лікування. Ендогенні антиоксиданти діляться на 3 великі групи: перша група представлена антиоксидантними ферментами, які є головними чинниками АОС організму. Це СОД, каталаза і глутатіон-пероксидаза. Ми досліджували антиоксиданти 2 і 3 груп. Розглядаючи показники контролю за лікуванням дітей з АГ з ДЕ, в ракурсі нормалізації антиоксидантної системи, ми отримали такі результати. Після проведення обстеження та аналізу маркерів, які представляють антиоксиданти 2 та 3 груп ендогенного захисту, було виявлено, що антагоністи другої групи – неферментні білкові антиоксиданти, представлені такими білками, як трансферин, альбумін, які володіють ферментативною дією, мали тенденцію до підвищення, зокрема рівня трансферину (з  $2,47 \pm 0,09$  г/л до  $3,51 \pm 0,18$  г/л та з  $2,27 \pm 0,12$  г/л до  $3,60 \pm 0,18$  г/л,  $p < 0,05$ , відповідно по групах та у порівнянні з даними контрольної групи  $2,51 \pm 0,08$  г/л) особливо показове у групі дітей, які отримували оптимізоване лікування, але також знаходиться на верхній межі референції і розцінюється як активація антиоксидантної системи дитячого організму. Така ж картина спостерігається за нашими даними і в рівнях альбуміну при динамічному дослідженні (з  $52,23 \pm 0,18\%$  до  $57,14 \pm 0,48\%$  та з  $52,69 \pm 0,31\%$  до  $59,24 \pm 0,39\%$  відповідно по групах та в порівнянні з даними контрольної групи  $7,14 \pm 0,48\%$ ).

Антиоксиданти третьої групи є в основному в плазмі і представлені, ліпопротеїдами клітинних мембран, водорозчинні та жиророзчинні. Найбільш поширені водорозчинні, які ми досліджували, це рівні сечової кислоти, білірубину. Гіперурікемія ( $СК > 0,32$  ммоль/л) після лікування була виявлена у 2 дівчат – 2,50 %. Достовірне зниження сечової



кислоти спостерігалось у групі дітей з оптимізованим лікуванням (з  $0,30 \pm 0,01$  ммоль/л до  $0,21 \pm 0,01$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) з тенденцією до наближення до даних контрольної групи ( $0,17 \pm 0,01$  ммоль/л). Зниження ендогенного синтезу сечової кислоти в результаті дає нормалізацію ферментативних порушень метаболізму. Референтний рівень загального білірубину підтвердив достовірно зниження його рівня, більш виражене у групі дітей, які отримували оптимізовану схему лікування (з  $16,28 \pm 0,51$  мкмоль/л та  $15,99 \pm 0,36$  мкмоль/л до  $10,31 \pm 0,48$  мкмоль/л та  $8,22 \pm 0,11$  мкмоль/л і порівняно з контрольною групою  $6,17 \pm 0,63$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), що свідчить про покращення детоксикаційних характеристик та метаболічної функції печінки.

Жиророзчинні антиоксиданти головним чином зв'язані з клітинною мембраною і ліпопротеїдами. За даними показників цієї категорії у нашому дослідженні спостерігається зниження АпоВ/АпоА-1 в 2,5 та 3,5 рази відповідно по групах та достовірно зниження рівня Апо В (з  $1,52 \pm 0,02$  г/л до  $1,06 \pm 0,04$  г/л та з  $1,54 \pm 0,03$  г/л до  $0,67 \pm 0,05$  г/л відповідно по групах). Співвідношення АпоВ/АпоА-1 вказує на ризик ССЗ незалежно від рівня ліпідів, пов'язаних із холестеринем, і навіть у тому випадку, коли рівень цих ліпідів у нормі.

Спостерігалось незначне абсолютне варіювання в межах референції рівнів ТТГ та Т4 в групі дітей із ПАГ з ДЕ в динаміці незалежно від методу лікування. Рівні антитіл до кардіоліпіну IgM у динаміці були особливо презентативними (зниження з  $13,74 \pm 1,16$  Мо/мл до  $5,68 \pm 0,93$  Мо/мл та з  $13,71 \pm 1,1$  Мо/мл до  $1,69 \pm 0,34$  Мо/мл відповідно по групах проти  $5,19 \pm 0,38$  Мо/мл даних контрольної групи,  $p < 0,001$ ) в 2,5 та 8 разів. Дані ідентифіковані після лікування в межах референції. Також спостерігалось достовірно зниження IgG тільки в групі, яка отримувала оптимізоване лікування (з  $7,67 \pm 0,82$  Мо/мл до  $3,26 \pm 0,28$  Мо/мл проти  $3,24 \pm 0,27$  Мо/мл даних контрольної групи,  $p < 0,05$ ), але в межах референтних величин.

*Запальна відповідь організму.* При динамічному аналізі цитокінового профілю при обстеженні дітей з ПАГ з ДЕ спостерігається достовірно підвищення ІЛ-4 в 4 і 5 разів (з  $0,53 \pm 0,07$  пг/мл до  $2,03 \pm 0,21$  пг/мл та з  $0,48 \pm 0,06$  пг/мл до  $2,60 \pm 0,22$  пг/мл відповідно по групах проти  $1,98 \pm 0,14$  пг/мл контрольної групи,  $p < 0,001$ ) в межах референції. Зниження рівня

ІЛ-8 (з  $11,92 \pm 0,95$  пг/мл до  $4,59 \pm 0,40$  пг/мл та з  $11,03 \pm 0,48$  пг/мл до  $4,18 \pm 0,16$  пг/мл відповідно по групах проти  $3,99 \pm 0,26$  пг/мл даних контрольної групи,  $p < 0,05$ ), майже в однакових пропорціях, також асоціювало зі зниженням ФНП-α (з  $29,05 \pm 1,72$  пг/мл до  $15,58 \pm 1,11$  пг/мл та з  $28,02 \pm 1,36$  пг/мл до  $12,27 \pm 2,05$  пг/мл проти  $7,18 \pm 0,76$  пг/мл даних контрольної групи,  $p < 0,001$ ), але знаходилися в межах референтних величин.

При інтерпретації динамічних показників імунограми під впливом лікування даних таблиці, показники, що характеризують запальну реакцію організму, мають достовірно зниження рівнів із превалюванням в групі дітей, які отримували оптимізоване лікування. Рівень α1-антитрипсину знизився в 1,2 та 1,5 рази відповідно по групах майже (з  $2,095 \pm 0,08$  г/л до  $1,70 \pm 0,07$  г/л та з  $2,10 \pm 0,04$  г/л до  $0,68 \pm 0,05$  г/л проти даних контрольної  $1,170 \pm 0,06$  г/л,  $p < 0,001$ ). Рівень С4, який бере участь у класичному шляху активації системи комплементу, підтримує фагоцитоз, збільшує проникність стінки судин також знизився тільки в групі дітей з оптимізованим лікуванням (з  $1,00 \pm 0,05$  г/л до  $1,00 \pm 0,05$  г/л та з  $1,12 \pm 0,04$  г/л до  $0,52 \pm 0,01$  г/л відповідно по групах), але все одно перевищує верхню межу референції. Зниження рівня СРР в 2 і 3 рази відповідно по групах (з  $5,80 \pm 0,72$  мг/л до  $2,80 \pm 0,27$  мг/л проти  $5,84 \pm 0,42$  мг/л до  $2,01 \pm 0,40$  мг/л) є характерною лабораторною ознакою зниження запального процесу, але цифрові значення варіюють у межах референтних величин. Презентативним є зниження рівня тимолової проби в 6 разів у порівнянні з вихідними даними (з  $0,06 \pm 0,01$  ОД до  $0,01 \pm 0,01$  ОД,  $p < 0,001$ ) групи дітей з оптимізованим методом лікування. За нашими даними ми бачимо динамічне підвищення рівнів С3 найважливішої частини захисної системи дитячого організму, тобто при зниженні рівня С4 в організмі підтримується незначне підвищення С3, але в рамках референції. Динамічні показники цитокінового профілю та антитілоутворення дитячого організму свідчать про адекватність і вчасність проведення лікувально-профілактичних заходів.

*Гемостазіограма.* Порушення системи гемостазу не є специфічними, а є однією з реакцій на патологічний стан і представлені неспецифічною адаптаційною реакцією. Зміни в коагулограмі після лікування спостерігалися у 21,00% дітей. Слід зазначити, що за нашими



даними значення параметрів коагуляційного гомеостазу не виходили за межі референтних гематологічних вікових та групових специфічних норм, крім рівня фібриногена, який в процесі лікування знизився до референтних величин (з  $13,2 \pm 0,63$  мг/л до  $8,80 \pm 0,45$  мг/л та з  $14,68 \pm 0,77$  мг/л до  $7,84 \pm 0,49$  мг/л відповідно по групах). Це свідчить про відсутність порушень в активації системи коагуляційного гомеостазу і референтних значеннях провідних факторів згортання в дану фазу. Але за даними літератури встановлено, що навіть при відсутності клінічних симптомів дисліпидемії і ожирінні має місце пригнічення процесів фібринолізу у осіб підліткового віку з АГ [27]. За даними W.R. Taylor [5], про формування змін артеріальної стінки на тлі АГ механічна деформація судинної стінки в результаті підвищення АТ супроводжується розвитком у ній запальної реакції, що дається ознаки гіперпродукцією запальних чинників і макрофагальною інфільтрацією. Зміни такого роду приводять до ендотеліальної дисфункції, як судинно-рухової, так і гемостазіологічної, що прискорює розвиток судинної гіпертрофії і атеросклерозу [6]. Як альтернативна гіпотеза обговорюється участь у формуванні гемостазіологічної ендотеліальної дисфункції генетичних факторів, дія яких може проявлятися на будь-якому з етапів, ще до появи відхилень у показниках АТ [19]. Аналіз динамічних показників гемостазіограми по фазах зсідання презентував нормалізацію показників: друга фаза – тромбіноутворення – підвищення протромбінового індексу з  $74,60 \pm 0,37\%$  до  $80,11 \pm 0,32\%$  та з  $73,92 \pm 0,58\%$  до  $81,27 \pm 0,35\%$  відповідно по групах; третя фаза зсідання – фібриноутворення свідчила про достовірне зниження рівнів фібриногена з  $13,2 \pm 0,63$  мг до  $8,80 \pm 0,45$  мг та з  $14,68 \pm 0,77$  мг до  $7,84 \pm 0,49$  мг відповідно по групах. Таким чином, у підлітків із ПАГ, було відзначено корекцію відносного згущення крові на тлі зниження вмісту і прискорення синтезу фібриногену, значень гематокриту.

**Ліпидограма.** Підвищення рівня ЗХ визначене після лікування спостерігалось у 9,18% обстежених – до  $6,10 \pm 0,24$  ммоль/л. Рівень холестерину презентував достовірно зниження в динаміці з  $4,40 \pm 0,13$  ммоль/л проти  $3,48 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,01$  у дітей з оптимізованою схемою лікування.

Спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПВЩ в обох групах (відповідно  $1,30 \pm 0,29$  ммоль/л

до  $1,60 \pm 0,31$  ммоль/л у дітей із базовим лікуванням проти  $1,96 \pm 0,01$  ммоль/л контрольної групи;  $p < 0,001$ , але достовірність підвищення підтверджена даними групи дітей з оптимізованою схемою лікування (від  $1,32 \pm 0,31$  ммоль/л до  $2,22 \pm 0,29$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ). Виявлені презентативні динамічні показники зниження рівня ХС ЛПНЩ у дітей з ПАГ в асоціації з ДЕ у 1,5 та 3,5 рази відповідно по групах, що може з великим ступенем ймовірності свідчити про зниження ймовірності розвитку атеросклеротичних уражень у перспективі.

Рівень ІА у досліджуваного контингенту знизився у 1,5 та 4 рази відповідно по групах. У нашому дослідженні спостерігається зниження показника АпоВ/АпоА-1 в 2,5 та 3,5 рази відповідно по групах та достовірне зниження рівня Апо В (з  $1,52 \pm 0,02$  ммоль/л до  $1,06 \pm 0,04$  ммоль/л та з  $1,54 \pm 0,03$  ммоль/л до  $0,67 \pm 0,05$  ммоль/л відповідно по групах). АпоВ – найточніший індикатор ризику ССЗ, найбільш адекватний показник ефективності терапії, спрямованої на зниження ліпідів, можна рекомендувати замінити визначення загального холестерину і Х-ЛПНЩ на вимір концентрації рівнів АпоВ і АпоА-1. Середні показники урікурії ( $101,01 \pm 17,69$  мг/л проти  $18,23 \pm 1,11$  мг/л,  $p < 0,001$ ) у дітей з ПАГ були високими, під впливом лікування спостерігалось достовірне зниження рівня в 2 рази у групі дітей з оптимізованим лікуванням, але було вище за верхню межу референції. Концентрація ТГ крові після лікування знизилась в 1,5 та 2 рази відповідно, що свідчить про доцільність та параклінічне обґрунтування запропонованого методу лікування.

### Висновки

Аналіз маркерів, які представляють антиоксиданти 2 та 3 груп ендогенного захисту виявив корекцію згущення крові на тлі порушення синтезу фібриногену, значень гематокриту. На тлі ПАГ механічна деформація судинної стінки в результаті підвищення АТ супроводжувалась розвитком у ній запальної реакції, що презентовано гіперпродукцією запальних чинників (CRP, ФНП-α, Альфа-1-антитрипсину, ІЛ-4, С3, С4) і макрофагальною інфільтрацією. У дітей, що отримували оптимізоване лікування дані представлені нормалізацією стану АОС, перекисного окислення ліпідів у мембранах, що призводить до упорядкування ліпідного бішару мембрани, усунення ефекту оксидантів. Численні





взаємозв'язки антикардіоліпінових IgM, IgG, аполіпопротеїну В, аполіпопротеїну А-1, які корелюють між собою, свідчать про корекцію патологічного процесу на клітинному рівні,

зокрема на рівні мембран та між складовими 2 та 3 груп АОС підтверджено покращення показників УЗО судинної складової патологічного процесу у дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Суточное мониторирование артериального давления и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у подростков / М.Я. Ледяев, М.М. Королева, Ю.А. Мусатова, С.Л. Моисеева // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – С. 32–33.
2. Эпидемиологическая ситуация по распространенности заболеваний с артериальной гипертензией среди детей и подростков Волгоградской области / М.В. Букатин, С.А. Никитин, Е.А. Лямкина, А.А. Никулина // Успехи соврем. естествознания. – 2006. – № 10. – С. 51.
3. Катувльская О.Ю. Изучение риска артериальной гипертензии у детей промышленного центра / О.Ю. Катувльская, Л.А. Бударина, Н.В. Ефимова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 67–71.
4. Горленко О.М. Корекція порушень рівнів гомеостазу у дітей з первинною артеріальною гіпертензією в асоціації з дисфункцією ендотелію / О. М. Горленко, Н. В. Сочка, Ф. В. Горленко // Проблеми клінічної педіатрії. – №1(23). – 2014. – С. 80–85.
5. McCrindle B.W. Assessment and management of hypertension in children and adolescents / B.W. McCrindle // Nat. Rev. Cardiol. –2010. – Vol. 7, № 3. – P. 155–163.
6. Horlenko O.M. Preferable Disorders in the Children with Primary Hypertension Associated with Endothelial Dysfunction / O. M. Horlenko, V. I. Rusyn, N. V. Sochka, O. O. Boldizhar [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. A260–A261.

#### REFERENCES

1. Sutochnoe monitoryrovanye arteryalnoho davleniya y porazhenye orhanov-myshenei pry arteryalnoi hypertenzyu y podrostkov / M.Ia. Lediaev, M.M. Koroleva, Yu.A. Musatova, S.L. Moysseeva // Lechashchy vrach. – 2003. – № 6. – S. 32–33.
2. Epydemyolohycheskaia sytuatsyia po rasprostranennosti zabolevanyi s arteryalnoi hypertenzyei sredey detei y podrostkov Volhohradskoi oblasti / M.V. Bukatyn, S.A. Nykytyn, E.A. Liamkina, A.A. Nykulyna // Uspekhy sovrem. estestvoznaniya. – 2006. – № 10. – S. 51.
3. Katul'skaia O.Iu. Yzuchenye ryska arteryalnoi hypertenzyu y detei promyshlennoho tsentra / O.Iu. Katul'skaia, L.A. Budaryna, N.V. Efymova // Biul. VSNTs SO RAMN. – 2007. – № 1. – S. 67–71.
4. Horlenko O.M. Korektsiia porushen rivniv homeostazu u ditei z pervynnoiu arteryalnoiu hipertenziieiu v asotsiatsii z dysfunktsiieiu endoteliu / O. M. Horlenko, N. V. Sochka, F. V. Horlenko // Problemy klinichnoi pediatrii. – №1(23). – 2014. – S. 80–85.
5. McCrindle B.W. Assessment and management of hypertension in children and adolescents / B.W. McCrindle // Nat. Rev. Cardiol. –2010. – Vol. 7, № 3. – P. 155–163.
6. Horlenko O.M. Preferable Disorders in the Children with Primary Hypertension Associated with Endothelial Dysfunction / O. M. Horlenko, V. I. Rusyn, N. V. Sochka, O. O. Boldizhar [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, Suppl. 2. – P. A260–A261.

Отримано 05.04.18 р.



УДК 616 – 089.8:316.6

## СИНДРОМ ПРОФЕСІЙНОГО ВИГОРАННЯ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ м. УЖГОРОД

*Савка Ю.М., Сливка Я.І., Поляк-Митровка І.І., Райко О.Ю., Савка Г.С.*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра фізіології та патофізіології, м. Ужгород*

**Резюме.** У статті проаналізовано рівень та прояви професійного вигорання у медичних працівників різних спеціальностей м. Ужгород та вплив рівня особистісної тривожності у формуванні симптомів професійного вигорання. Для визначення рівня професійного вигорання медичних працівників шляхом анонімного опитування охоплено 100 осіб. Серед них: лікарі станції швидкої медичної допомоги – 22 особи, фельдшери станції швидкої медичної допомоги – 10, хірурги – 20, лікарі терапевтичного профілю – 48 (педіатри – 14, кардіологи – 16, сімейні лікарі – 18). Для оцінки рівня професійного вигорання використана методика Maslach Burnout Inventory (МБІ) з адаптацією Н.Є. Водоп'янової. Установлено відмінності в показниках цього синдрому відповідно до спеціальності. Найбільш виражений синдром професійного вигорання за всіма шкалами у лікарів педіатрів та сімейних лікарів, оскільки саме ці професійні категорії проводять найбільше часу у безпосередньому тісному спілкуванні з хворими, що проявляється емоційним спустошенням, високою особистісною тривожністю, зниженням настрою, психоемоційним відстороненням, зниженням продуктивності праці, незадоволення собою.

**Ключові слова:** синдром емоційного вигорання, професійна діяльність лікарів.

### **The syndrome of professional burnout in medical employees of uzhhorod town**

*Savka Yu. M., Slyvka Ya. I., Polyak-Mytrovka I. I., Rayko O. Yu., Savka G. S.*

**Summary.** The level and manifestations of professional burnout in medical employees of different specialties of Uzhhorod town and the level's impact of personal anxiety in a formation of professional burnout symptoms have been analyzed in the article. There were covered 100 individuals in order to determine the level of professional burnout in medical employees by means of anonymous survey. Among them: doctors of ambulance station – 22, paramedics of ambulance station – 10, surgeons – 20, doctors of therapeutic specialization – 48 (pediatricians – 14, cardiologists – 16, family doctors – 18). The methodics Maslach Burnout Inventory (MBI) with Vodopyanova's N. Ye. adaptation had been used for assessment of the level of professional burnout. Differences in indices of the given syndrome have been established according to the speciality. The most pronounced syndrome of professional burnout by the whole scales was in doctors pediatricians and family doctors as far as these professional categories namely are spending the greatest amount of time in direct tight contact with patients what is being turned out in emotional devastation, high personal anxiety, decrease in mood, psycho-emotional detachment, decrease in labour productivity, dissatisfaction with oneself.

**Key words:** emotional burnout syndrome; professional activities of doctors.

### **Вступ**

«Aliis inserviendo consumidor» – «Світячи іншим згораю сам». Відомий вислів голландського лікаря XVII ст. Ніколаса ван Тюльпа не втрачає своєї актуальності і в умовах сьогодення. Адже специфіка роботи лікаря вимагає не тільки високої професійної майстерності, а й активної міжособистісної взаємодії, постійної емоційної самовідданості, високого рівня відповідальності за життя людини. Постійне нервово-психічне та інформаційне перевантаження є хронічними стресогенними факторами, здатними

призводити до розвитку «феномену професійного (емоційного) виснаження», вперше описаного американським психіатром Дж. Фрейденбергом на початку 70-х років. Цей стан він назвав «burnout» (вигорання). Згодом, відомий американський психолог Каліфорнійського університету Христина Маслач дала «жорстке» формулювання цього поняття: «Виснаження – плата за співчуття» [7]. На сьогоднішній день, професійне вигорання є загальноновизнаним явищем, оскільки воно визначене ВООЗ та внесене до МКХ-10. Професор Х. Маслач деталізу-



вала це поняття, окресливши його як синдром фізичного й емоційного виснаження, що складається з розвитку негативної самооцінки, негативного ставлення до роботи та втрати співчуття щодо пацієнтів, виділивши при цьому три складові моделі емоційного вигорання: емоційне виснаження, деперсоналізація, редукція професійних досягнень. Саме виявлення ознак професійної редукції спонукало науковців розглядати цей синдром як «професійне вигорання» [1, 5, 7, 8], що зумовлює вивчення цього феномену в аспекті професійної діяльності, зокрема і у медичних працівників. У світі частота виявлення синдрому професійного вигорання в медичних працівників коливається у межах 20–75%. Так, за даними літератури, синдром професійного вигорання діагностується у 46% лікарів Великої Британії (Orton P. et al., 2012), 31,4% лікарів Гонконгу (Siu C. et al., 2012), 50% лікарів-педіатрів Бразилії (Garcia T. et al., 2014), 42,4% лікарів Франції (Estryn-Behar M., 2010), 73,3% лікарів-психіатрів Росії (Золотухина Л.В., 2011), 23,5% лікарів невідкладної допомоги (Федак Б.С., 2007) та 89,3% лікарів-педіатрів України (Горачук В.В., 2009) [3, 4, 8, 9, 10]. За даними літератури, провідними чинниками розвитку синдрому професійного вигорання лікарів є низький рівень матеріальної мотивації, стресовий характер професійного спілкування, невдоволеність умовами праці на робочому місці, стать (частіше жінки), вид діяльності (частіше страждають психіатри, хірурги), рівень особистісної тривожності, рівень стресостійкості тощо [2, 5, 6, 8].

В Україні проблема професійного вигорання залишається актуальною і сьогодні, що зумовлено передусім проблемою низьких ресурсних можливостей системи охорони здоров'я України, соціально-політичними та соціально-економічними змінами, які відбуваються в Україні сьогодні, що безумовно відображається на психологічному стані працівників, провокує виникнення у цих фахівців хронічного стресового стану. Водночас, недостатньо вивченим залишається питання виділення найбільш стресогенних професійних видів діяльності у медичній сфері.

### Мета дослідження

Проаналізувати рівень та прояви професійного вигорання у медичних працівників

різних спеціальностей м. Ужгород та вивчити вплив рівня особистісної тривожності у формуванні симптомів професійного вигорання.

### Матеріали та методи

Для визначення рівня професійного вигорання медичних працівників різних спеціальностей шляхом анонімного опитування охоплено 100 осіб (жінок – 70%, чоловіків – 30%). Серед них: лікарі станції швидкої медичної допомоги – 22 особи, фельдшери станції швидкої медичної допомоги – 10, хірурги – 20, лікарі терапевтичного профілю – 48 (педіатри – 14, кардіологи – 16, сімейні лікарі – 18). Середній вік обстежених становив  $45 \pm 8,7$  року.

Для оцінки рівня професійного вигорання використана методика Maslach Burnout Inventory (MBI), створена в 1986 р. К. Маслач і С. Джексон та адаптована Н.Є. Водоп'яною [1, 7]. Всього опитувальник має три шкали:

1) «емоційне виснаження» (проявляється зниженим емоційним тонусом, психічною втомою, втрати інтересу до навколишньої реальності; частими агресивними реакціями, спалахами гніву, появою симптомів депресії);

2) «деперсоналізація» (проявляється в знеціненні (дегуманізації) міжособистісних стосунків, негативізм, втрата почуттів до близьких людей, зниження емпатії, цинічне ставлення до почуттів та переживань інших людей);

3) «редукція професійних досягнень» (проявляється у зменшенні значущості власних досягнень, негативного оцінювання себе, зниженням професійної ефективності працівників, негативізм відносно службових обов'язків, зниженні самооцінки та професійної мотивації, в редукції власної гідності).

Визначення рівня особистісної тривожності працівників здійснювалося за шкалою самооцінки тривожності Ч.Д. Спілбергера-Ю.Л. Ханіна.

### Результати досліджень

За результатами оцінки особистісної тривожності у медичних працівників виявлено переважно середній (58%) та високий (38%) рівень особистісної тривожності (рис. 1).

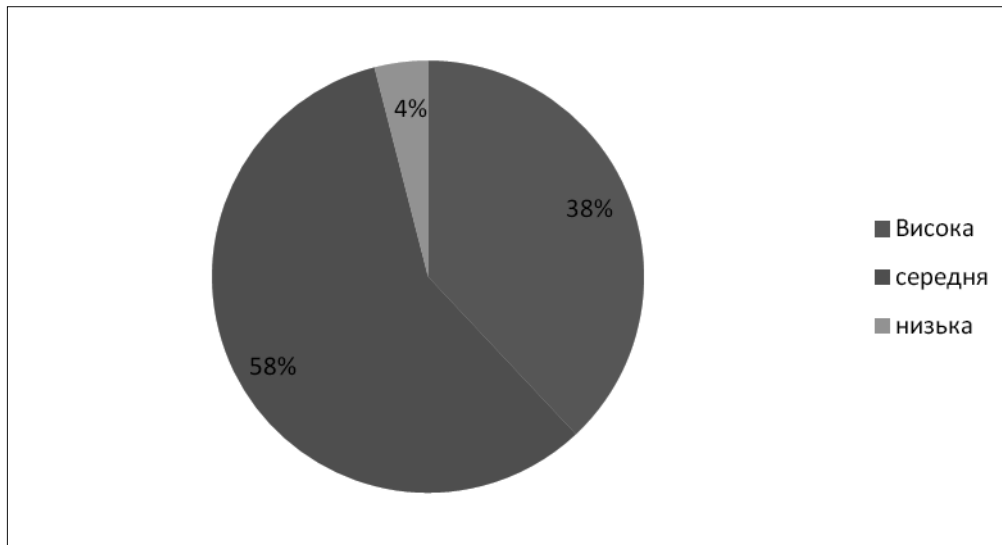


Рис. 1. Розподіл обстеженого контингенту медичних працівників за рівнем особистісної тривожності.

Найвищою особистісна тривожність є у педіатрів (86%) та сімейних лікарів (89%), у той час як у працівників станції швидкої ме-

дичної допомоги та хірургів відзначено переважно середній рівень особистісної тривожності (рис. 2).

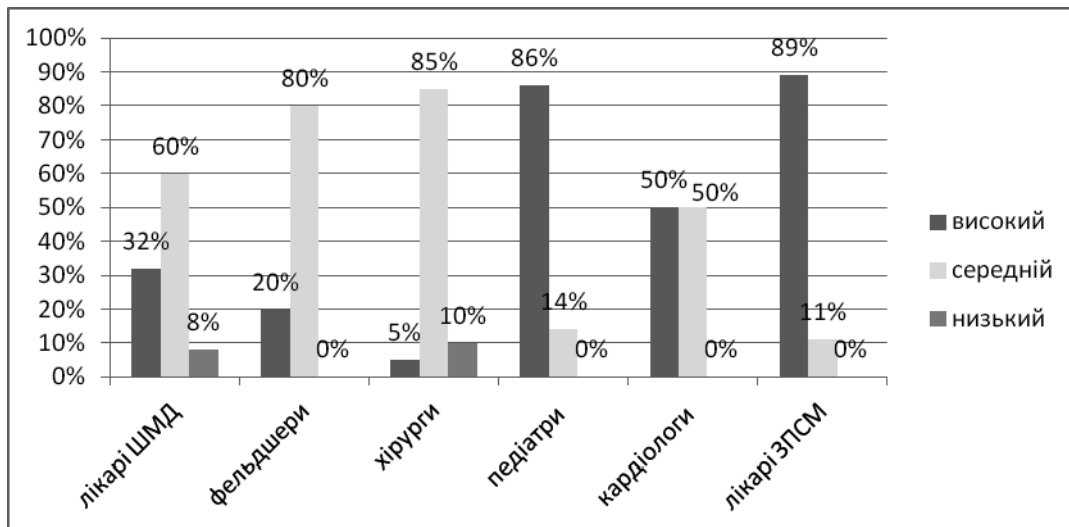


Рис. 2. Ступінь вираження особистісної тривожності у медичних працівників різних спеціальностей.

Аналіз результатів щодо виявлення рівня професійного вигорання у медичних працівників різних спеціальностей дозволив вста-

новити певні особливості залежно від шкали та спеціалізації лікарів (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл лікарів різних спеціальностей  
за ступенем вираження категорій професійного вигорання**

Категорія ПВ	Емоційне виснаження			Деперсоналізація			Професійне вигорання		
	високий рівень	середній рівень	низький рівень	високий рівень	середній рівень	низький рівень	високий рівень	середній рівень	низький рівень
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Лікарі СШМД	3 (14%)	10 (45%)	9 (41%)	8 (37%)	11 (50%)	3 (14%)	4 (18%)	9 (41%)	9 (41%)
Фельдшери СШМД	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	8 (80%)	2 (20%)	0	2 (20%)	6 (60%)	4 (40%)
Хірурги	12 (60%)	5 (25%)	3 (15%)	12 (60%)	5 (25%)	3 (15%)	1 (5%)	8 (40%)	11 (55%)
Педіатри	9 (64%)	5 (36%)	0	13 (93%)	1 (7%)	0	10 (71%)	4 (29%)	0
Кардіологи	7 (44%)	5 (30%)	4 (25%)	4 (25%)	7 (44%)	5 (31%)	3 (19%)	6 (37%)	7 (44%)
Лікарі ЗПСМ	15 (83%)	3 (17%)	0	17 (94%)	1 (6%)	0	16 (88%)	2 (12%)	0

Вираження емоційного виснаження (ЕВ) серед обстежених медичних працівників становило 19,9+6,6 бала, що відповідає переважачому середньому рівню виразності проявів (42% обстежених), проте у структурі вираження ЕВ найвищий рівень виявлено у хірур-

гів (60%), педіатрів (64%) та сімейних лікарів (83%), що проявлялося зниженим емоційним тонусом, підвищенням психічного виснаження, відчуттям «пересиченості» роботою, у той час як низький рівень ЕВ виявлено у 41% лікарів СШМД (рис. 3).

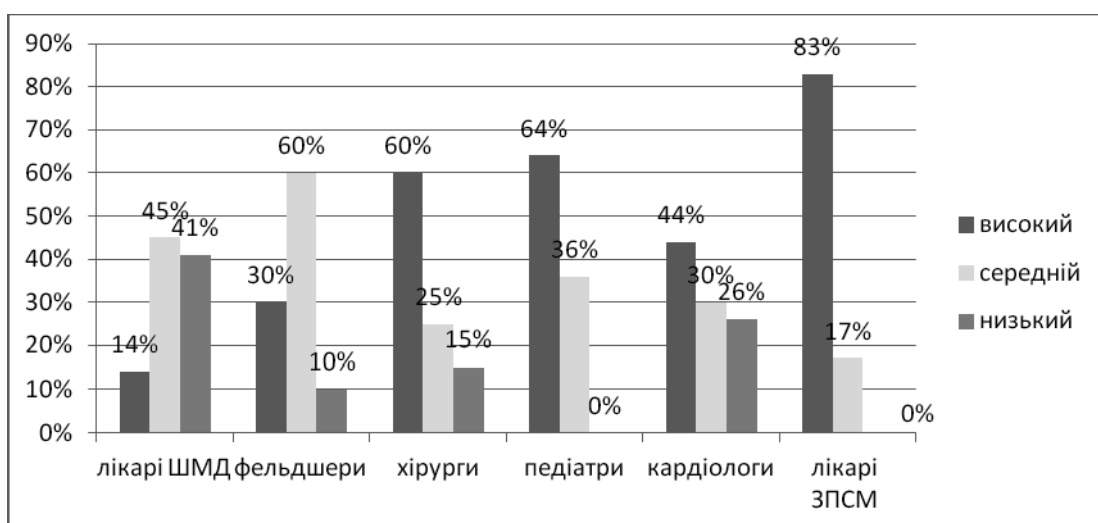


Рис. 3. Ступінь вираження емоційного вигорання у медичних працівників різних спеціальностей.



Щодо формування деперсоналізації як вираженого фактора синдрому професійного вигорання, то в середньому він становив 11,6+4,2 бала, що відповідає високому рівню деперсоналізації у лікарів (50% обстежених). Найвищі значення показника (рис. 4) зафіксовані у середнього медичного персоналу (80%),

сімейних лікарів (94%) та педіатрів (93%), що виражалось у емоційному відстороненні й байдужості, формальному виконанні професійних обов'язків, в окремих випадках у негативізмі щодо пацієнтів, лікар займає характерну позицію «нічого особистого».

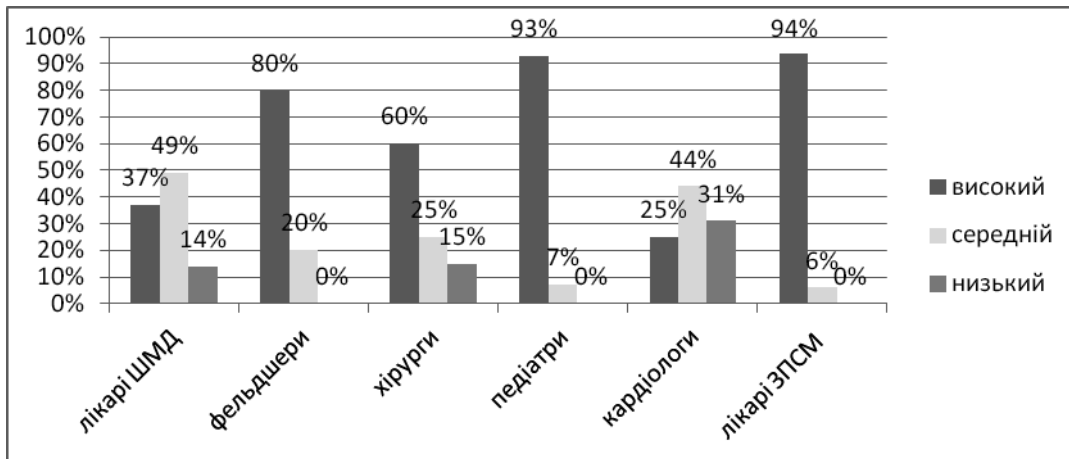


Рис. 4. Ступінь вираження деперсоналізації у медичних працівників різних спеціальностей.

Середній показник рівня редукції професійних обов'язків у медичних працівників становив 35,6+7,2 бала, що відповідало низькому рівню. Достатньо задоволеними своєю професійною діяльністю були 40% опитаних, помірно задоволеними – 34% та незадоволеними – 26%. Аналіз структури компонентів РПО залежно від спеціалізації лікарів виявив низку відмінностей: високий рівень

редукції професійних досягнень відзначено у педіатрів (71%) та сімейних лікарів (88%), про що свідчила негативна оцінка своєї продуктивності, зниження професійної мотивації, наростання негативізму щодо службових обов'язків, тенденції до зняття з себе відповідальності, втрата перспективи подальшої професійної діяльності, зниження самооцінки (рис. 5).

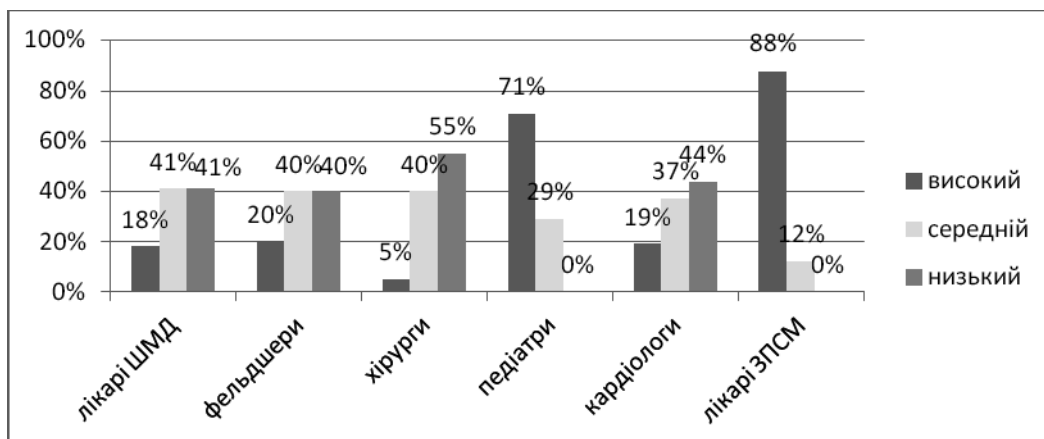


Рис. 5. Ступінь вираження редукції професійних обов'язків у медичних працівників різних спеціальностей.

## Висновки

1. Оцінка результатів дослідження вказує на те, що складність лікувального процесу, постійне емоційне, психофізичне напруження призводить до формування високого рівня синдрому професійного вигорання з акцен-

том на емоційне виснаження та деперсоналізацію у більшості медичних працівників.

2. Найбільш виражений синдром професійного вигорання за всіма шкалами у лікарів педіатрів та сімейних лікарів, оскільки саме ці професійні категорії проводять найбільше



часу у безпосередньому тісному спілкуванні з хворими, що проявляється емоційним спустошенням, високою особистісною тривожністю, зниженням настрою, психоемоційним відстороненням, зниженням продуктивності праці, незадоволення собою.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Водопьянова Н. Е. Синдром выгорания: диагностика и профилактика / Н.Е. Водопьянова. – Санкт-Петербург : Питер, 2008. – 336 с.
2. Винокур В. А., Рыбина О. В. Синдром профессионального выгорания у медицинских работников: психологические характеристики и методические аспекты диагностики // Психодиагностика и психокоррекция: Руководство для врачей и психологов. – СПб.: Питер, 2008. – Гл. 7. – С. 205–235.
3. Касьянова А.Ю. Особливості професійного вигорання медичного персоналу, який працює з пацієнтами з вродженими вадами серця / А.Ю. Касьянова // Медична психологія – 2015. - №2. – С. 23-26.
4. Козлова Т. В., Саблина Т. А. Профессиональное выгорание медицинских сестёр различной специализации // Молодой ученый. – 2010. – №10. – С. 323-327. – URL <https://moluch.ru/archive/21/2087>.
5. Лаврова М.Г. Теоретичний аналіз сучасних поглядів на поняття «емоційне вигорання» / М.Г. Лаврова // Вісник Одеського національного університету. Психологія. – 2014. – Т. 19. – Вип. 2. – С. 194-202.
6. Лозинская Е.И. Системный индекс синдрома перегорания (на основе теста МБИ). Методические рекомендации НИПНИ им. Бехтерева / Е.И. Лозинская, И.Б. Лутова, В.Л. Вид // Методические рекомендации для врачей и медицинских психологов. – СПб. 2007 – 19 с.
7. Маслач К. Профессиональное выгорание: как люди справляются : практикум по соц. психологии / К. Маслач. – СПб. : Питер, 2001. – 528 с.
8. Юрьева Л. Н. Профессиональное выгорание у медицинских работников: формирование, профилактика, коррекция. – Москва : Сфера, 2004. – 272 с.
9. Guido L. A. et al. Stress and burnout among multidisciplinary residents / L. A. Guido [et al.] // Rev. Lat. Am. – 2012. – Nov-Dec. – Vol. 20 (6). – P. 1064–71.
10. Kamrowska A. Professional burnout among psychiatrists / A. Kamrowska, C. Kamrowski // Pol. Merkul. Lekarski. – 2010. – Mar. – Vol. 28 (165). – P. 242–243.

#### REFERENCES

1. Vodopianova N. E. Syndrom vyhoranyia: dyahnostyka u profylaktyka [Burnout syndrome: diagnosis and prevention] N.E. Vodopianova. – Sankt-Peterburh : Pyter, 2008, 336. [in Russian].
2. Vynokur V. A., Rybyna O. V. Syndrom professyonalnoho vyhoranyia u medytsynskykh rabotnykov: psykhologicheskye kharakterystyky u metodycheskye aspekty dyahnostyky [The syndrome of burnout in health care workers: psychological characteristics and methodological aspects of diagnosis]. Psykhodyahnostyka u psykhokorreksyia: Rukovodstvo dlia vrachei u psykhologov. Psychodiagnostics and psychocorrection: A guide for doctors and psychologists. – SPb.: Pyter, 2008, 7. 205–235 [in Russian].
3. Kasianova A.Iu. Osoblyvosti profesiinoho vyhorannia medychnoho personalu, yakyi pratsiuie z patsientamy z vrodzhenymy vadamy sertsia [Features of professional burnout of medical staff working with patients with congenital heart disease ]. Medychna psykhologhiia. Medical psychology. 2015, 2, 23-26 [in Ukrainian].
4. Kozlova T. V., Sablyna T. A. Professyonalnoe vyhoranye medytsynskykh sestër razlychnoi spetsyalyzatsyy [Professional burnout of medical nurses of different specializations] Molodoi uchenyi. Young scientist, 2010. 10. 323-327. – URL <https://moluch.ru/archive/21/2087>. [in Russian].
5. Lavrova M.H. Teoretychnyi analiz suchasnykh pohliadiv na poniattia “emotsiine vyhorannia [Theoretical analysis of modern views on the concept of «emotional burnout»]. Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu. Psykhologhiia. Bulletin of Odessa National University. Psychology.– 2014. 19. – Vyp. 2. 194-202 [in Ukrainian].
6. Lozynskaia E.Y. Systemnyi yndeks syndroma perehoranyia (na osnove testa MBI) [System index of burnout syndrome (based on the MBI test)]. Metodycheskye rekomendatsyy NYPNY um. Bekhtereva. Methodical recommendations of NIPNI them. Bechterew. Metodycheskye rekomendatsyy dlia



- vrachei y medytsynskyykh psikhologov. Methodical recommendations for doctors and medical psychologists. St. Petersburg. 2007. 19. [in Russian].
7. Maslach K. Professionalnoe vyhoranye: kak liudy spravliaiutsia : praktikum po sots. Psikhologiyu [Professional burnout: how people handle: social work practice. psychology] St. Petersburg. 2001. 528. [in Russian].
  8. Yureva L. N. Professionalnoe vyhoranye u medytsynskyykh rabotnykov: formirovaniye, profylaktyka, korrektsiya [Professional burnout at medical staff: formation, prevention, correction]. Moscow: Sphere .2004. 272. [in Russian].
  9. Guido L. A. et al. Stress and burnout among multidisciplinary residents / L. A. Guido [et al.] // Rev. Lat. Am. – 2012. – Nov-Dec. – Vol. 20 (6). – P. 1064–71.
  10. Kamrowska A. Professional burnout among psychiatrists / A. Kamrowska, C. Kamrowski // Pol. Merkul. Lekarski. – 2010. – Mar. – Vol. 28 (165). – P. 242–243.

Отримано 11.05.18 р.





## РЕЦЕНЗІЯ

на «Бібліографічний покажчик Новак Андрій (Ендре):  
до 167-ї річниці від дня народження  
та 150-річчя від заснування Закарпатської  
обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака»  
Н.С.Вакула; ЗОМНЦ, медична б-ка,  
- Ужгород, 2016. - 102 с.

Із відстані плину часу в бібліографічному покажчику серії «Видатні постаті медицини Закарпаття» автором в історичному аспекті представлено матеріали про виникнення і розвиток акушерства на Закарпатті та роль основоположника акушерської школи в краї, видатного організатора охорони здоров'я на Закарпатті кінця XIX і початку XX століття Андрія Новака.

У покажчику читач знайде відповідь на запитання про виникнення акушерської школи на Закарпатті. Так, у виданні в історичному аспекті наводиться перша згадка про «монастирську» медицину – лікарені-притулки, де вперше на їх базах проводилася підготовка кадрів шляхом учнівства. Перші шпиталі, як вказує автор, були засновані Орденом Тамплієрів (храмовників) у с. Середнє (XIII ст.).

Починаючи із середини VII століття, за даними автора, у великих містах поруч із цеховими об'єднаннями (гончарів, шевців, пекарів та інших видів ремесла) виникають структури медичної допомоги, очолювані хірургами-цирульниками.

На нашу думку, автор досить цікаво наводить триступеневий процес підготовки хірурга-цирульника – «майстра».

Однак, як відзначає автор, акушерська справа, як правило, знаходилася в руках «повивальних бабок».

Величезна заслуга в розбудові акушерської школи на Закарпатті належить Андрію Новаку – визначній постаті медичної науки Закарпаття. Читач у довіднику знайде цікаві факти з даного питання.

Завдяки клопотанням А. Новака, при підтримці міністерства шкільної освіти Австро-Угорщини 6 червня 1890 року в Ужгороді при лікарні, збудованій А. Новаком, уперше відкрито «Акушерську школу», де щорічно готували 50–55 акушерок, що сприяло покращенню акушерської допомоги на Закарпатті.

Досить скрупульозно автором довідника зібрані матеріали про розвиток фельдшерсько-акушерської школи в повоєнні роки та в роки радянської влади і незалежної України, де студенти, медичні працівники, вчені знайдуть відповідь на питання історії розвитку акушерства і, зокрема, медичної освіти.

Але людина живе, доки про неї пам'ятають – це життєва мудрість наших пращурів, коли світ покидають Великі Люди, що відноситься й до Андрія Новака (Ендре).

**Василь Маляр,**  
доктор медичних наук,  
професор, завідувач кафедри  
акушерства та гінекології  
Ужгородського національного  
університету МОН України

Отримано 14.05.18 р.



## РОЗДУМИ ПРО ЖИТТЯ, БЕЗСМЕРТЯ, ВІЧНІСТЬ (пам'яті черниці Серафими (Дудаш))

**Кубаш Н.В.**

*Закарпатський обласний клінічний онкологічний диспансер, к.м.н., зав. онкогінекологічним відділенням*

*На всьому видимому  
написано свідоцтво про Невидиме.*

Свт. Іван Золотоуст

Людина приречена на роздуми про життя і смерть, це єдиний представник живої природи на нашій планеті, який усвідомлює, що смертний і відповідальний за своє життя і життя інших людей. У цьому і полягає самоцінність людського існування. Більшість людей постійно ставить собі духовно-моральне запитання: як жити, щоб залишити по собі добру пам'ять? Справді, деякі особистості після фізичної смерті вступають у вічність, назавжди закріплюючись у пам'яті людства. Саме істинним філософам давала вона «філософську віру» у вічність (Ясперс), і вони змогли мудро, з честю прожити життя і гідно зустріти смерть, як зустріли її Сократ, Дж. Бруно, Кант та інші. Завжди людина має для роздумів тріаду: життя – смерть – безсмертя. Найбільше значення в ній належало смерті й набутті безсмертя в «житті іншому», а саме людське життя розцінювали як «мить, відпущену людині для того, щоб вона могла гідно підготуватися до смерті й безсмертя».

Хоча поняття «безсмертя» дуже багатозначне, можна виділити кілька змістовних ціннісних категорій цього слова. Основний сенс – релігійний. Людина після смерті не зникає, а продовжує своє буття, але зовсім в іншій іпостасі – нелюдській (трансцендентальній). Таку позицію можна виявити у більшості релігій світу. Безсмертя не може бути тілесним, оскільки тіло завжди смертне. Бажання людей проаналізувати і зрозуміти феномен смерті, зробити його доступним у користуванні проявилось у величезній безлічі оповідей, міфів, ритуалів. У вавилонській релігії уявлення про потойбічне життя були досить непевні. Вважалося, що душі померлих потрапляють до підземного світу і ведуть там безнадійно сумне існування. Ні розради, ні нагороди вавилоняни від потойбічного світу не очікували,

тому релігія народів Месопотамії орієнтована на земне життя. Відомий іспанський філософ Ортега-і-Гассет охарактеризував людину не як тіло і не як дух, а як «специфічно людську драму». Справді, у цьому сенс життя кожної людини драматичне і трагічне: як би вдало не складалося життя, яке б воно не було тривалим, кінець його неминучий. У Стародавньому Єгипті династичної епохи мотиви потойбіччя, навпаки, мали гіпертрофованій розвиток. За єгипетськими канонами, коли помирає тіло людини, продовжують жити його ім'я, а душа птахом відлітає з тіла в небо, і, нарешті, наявність невидимого «ка», двійника людини, якому відводилася особлива роль у посмертному існуванні. Доля «ка» після смерті залежить від долі тіла: вона може загинути від голоду і спраги, якщо при похованні небіжчик не буде забезпечений повністю усім необхідним; вона може бути знищена загробними істотами, якщо її не захистять магічні формули. Якщо ж про померлого відповідно потурбуватися, муміфікувати його або зробити його статую, то «ка» може пережити покійного.

У Стародавній Індії жерці вчили, що душа не вмирає разом із тілом, а переселяється до іншого матеріального тіла. Отримання нового тіла душею залежить від поведінки людини в теперішньому житті, зокрема, від дотримання правил своєї касты: можна в посмертному переродженні перевтілитися в людину більш високої касты, а за їхнє порушення можна повернутися навіть нижче тварини. У європейській традиції метаморфоза – переселення душі в інше тіло (людини, тварини, мінерал) або її перетворення на демона, божество – називається метемпсихозом (латинський синонім – реінкарнація); воно набуло поширення і в Стародавній Греції, його дотримувалися релігійні громади орфіків та



піфагорійців, а в філософії Платона йому відведена головна роль.

Уявлення стародавніх євреїв про загробне життя людини відображені в Старому заповіті, де розглядаються два основні погляди: відповідно до першого, особистість після смерті гине. Бог створив людину з пороку земного, і вдунув в особі його подих життя...» (Буття 2, 7). Після смерті це дихання життя залишається, представляючи собою лише духовну силу, загальну для людей і тварин, вона повертається до Бога, а як особистість – конкретна форма цього дихання зникає. Їм видається сумнівним потойбічне існування, і з цього випливає побажання: «Тож іди, їж із веселощами хліб твій, і пий в радості серця вино твоє, коли Бог благоволить до справ твоїх... Все, що може рука твоя, теє роби, бо в могилі, куди ти йдеш, ні роботи, ні роздуму, ані знання, ані мудрості» (Книга Екклезіяста 9:7; 9:10). Згідно з іншою думкою, людська душа продовжує існування після смерті, але світ, до якого вона потрапляє, темний і безрадінний, це країна «сіни смертної і мороку», «який є морок тіні смертної, де немає устрою, де темно, як у мороку» (Книга Йова 10: 21- 22).

У слов'ян досить довго підтримувався патріархально-родовий лад із характерним для нього культом шанування предків. Душам предків належало жити в раю. «Рай» – дохристиянське спільнослов'янське слово, що означало щось на зразок прекрасного саду. І понині в білоруській та українській мовах збереглися слова «вирай», «вирій» – місце, куди восени відлітають птахи і де живуть померлі. Слово «пекло» – теж дохристиянське, воно означало підземний світ, де горять душі злих людей. Померлі поділялися на дві категорії: «чисті», тобто померлі «пристойною» смертю, – їх поважали і називали «батьками» безвідносно до віку і стану (досі існує традиція «батьківських днів»), і «нечистих», яких називали «мертвяки» (самогубці, утоплені, опійці тощо). Померлих боялися, вважали, що вони можуть вставати з могили і зашкодити людям; щоб перешкодити померлому вийти з могили, труп пробивали осиковим кілком, вбивали зуб від борони позаду вух тощо. Таким чином, за віруваннями древніх слов'ян, після смерті могла зберігатися активність не тільки душі, але й тіла.

Поняття вічності є результатом розумової діяльності людини, її творчої активності, соціальної пам'яті. Ось як оптимістично розмірко-

вував на цю тему російський філософ Н.А. Бердяєв: «Майбутнє завжди, врешті-решт, принесе смерть, і це не може не викликати тугу. Майбутнє вороже вічності, як і минуле. Але ніщо не цікаво, крім вічності». Справді, справжнє життя втратить будь-який сенс, якщо не думати про майбутнє, не творити вічність.

Людське життя – це не мить, а постійна ретроспектива і перспектива особистості. Після смерті залишаються духові та матеріальні цінності, які створила людина за життя. Тільки Бог може дати нам відповідь на запитання про сенс вічного буття і висвітлити наш нелегкий життєвий шлях своїм світлом, підтримати і направити. Але є люди, які, з Божого дозволу, не здобувають матеріальні цінності, у них все життя – служіння людям на славу Божу. Життя інколи дарує нам можливість зустрічі і спілкування з чудовими людьми, здатними змінювати нас і все оточуюче до кращого, гармонійного, прекрасного і таким чином веде нас до віри, до Бога. Прикладом служіння Богу і людям є черниця Серафима (Дудаш). Усе життя черниці Серафими – це служіння на Славу Божу, налаштоване на найвищі християнські й моральні ідеали. Але найбільш вагомими для неї залишалися любов до людей і милосердя.

Я також приходила до черниці Серафими в її малесеньку кімнатку з одним віконцем і вогкими стінами у пошуку вирішення своїх духовних і життєвих проблем, шукала прихистку і поради. Вражало те, що людина, прикута до ліжка впродовж 60 років, у важкому стані, паралізована, сліпа знаходила мужність, силу волі втішати і любити всіх людей, які приходили за допомогою. Зустрічала, усміхалася і говорила: «Дорогі мої, розповідайте». Коли у мене були проблеми з батьками, я також зверталася до неї за допомогою. Батьки, завдяки її молитвам, навернулися до церкви, були повінчані й неодноразово причащалися, прожили більше 90 років у гармонії із самими собою. Вона завжди говорила: «А ви моліться, і все буде добре». Черниця Серафима була глибоко смиренною і лагідною людиною. Несла свій Великий Хрест до кінця своїх днів. У особі черниці Серафими поєднувалося все: висока духовність, сильна віра в Бога, милосердя, людяність, дар передбачення, уміння підтримати людину у важкі хвилини, дати слушну пораду. Багато людей приходили до неї за порадою, і вона їх направляла на правильний шлях своєю духовністю, скромністю поряд із терплячим випробуванням власною хворобою. Черниця



Серафима жила у постійній Божій присутності. До Бога, до Пресвятої Богородиці і всіх Святих вона зверталася як до рідних, незалежно від обставин і власного самопочуття, проникаючи духовними очима в світ невидимий і прихований від людських можливостей. Делікатно вказувала на слабкості людей, просила серйозно подумати про них. Її незвичайно прекрасні голубі сліпі очі дивилися на кожного з такою непідробною любов'ю, яка давала сили та розуміння своїх помилок і бажання їх виправити і стати кращими, добрішими та допомагати потребуючим. Сьогодні черниці Серафими вже немає з нами, але відчуття захисту, дякуючи її молитвам, залишилося. Одні спогади про неї викликають у нас тепло, втіху і відчуття прихисту. В повітрі звучать її слова: «Моліться, і все буде добре».

При написанні статті довелося зіткнутися з різними думками з даного питання. Зрозуміло, кожен автор має право на свою точку зору, особливо якщо вона має наукові обґрунтування. Але ж саме історичний досвід і вчить нас тому, що часто (якщо не дуже часто) те, що здається цілком науковим і обґрунтованим, із часом переглядається й осідає в архівах історії. Незважаючи на певні розбіжності, практично всі дослідники історії розвитку медицини

пов'язують її витоки саме з релігією, а першими лікарями бачать служителів релігійного культу. Спроби змішати все віросповідання в єдине поняття і приписати зцілення святими (а по суті, це зцілення Богом при зовнішній дії молитв святих, до Нього звернених) відповідають психотерапевтичному ефекту та задовольняють тільки розум однодумців. Але як часто серце твердить протилежне розуму! І як часто згодом розум підпорядковується серцю! Буває, гріх каменем лягає на совісті й призводить до докорів і тілесних страждань, а позбавлення від гріха приносить внутрішню легкість і стає початком лікування. У цьому й полягає релігійний досвід, зрозумілий тільки тим, хто його відчув, і назвуть цей процес психосоматикою або іншим науковим терміном, його багатотисячова суть не зміниться. Питання у мотивації: той, хто заперечує, шукає причину і привід, а той, хто вірить, прагне отримати бажане...

Маючи в своєму розпорядженні такий історичний базис, кожен лікар повинен, якщо не з вдячністю дитини, то хоча б із шанобливою повагою ставитися до релігії як до кореня давнього родоводу, який живить могутню, прекрасну, квітучу співчуттям і милосердям гілку, ім'я якої – медицина!

Отримано 14.05.18 р.

## ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися, з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx),

Назва файлу повинна складатися з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1\_mykhtanyuk.ppt, ris2\_mykhtanyuk.xls).

Повний обсяг (текст разом із таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків із пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінки), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

*У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.*

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

*При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!*

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

**З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.**

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали та методи, результати досліджень, висновки, список літератури, references.

**Резюме і ключові слова** (українською та англійською мовами). Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

