

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*

№ 2 (52) 2021

Ужгород – 2021

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), Білоусова О.Ю. (Харків), Болджар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 20.05.2021 р., протокол №7.

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.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

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
Сайт: <http://journal-pkp.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.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 25.05.2021 р.
Зам. № 1056. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

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

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52

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), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), 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 20.05.2021 p., протокол №7.

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

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

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
Site: <http://journal-pkp.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.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 25.05.2021.
Order №1056. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

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



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Впровадження інформаційних технологій в діяльність лікаря

Корчинська О.О., Балого О.А. 6

Особливості надання медичної допомоги дітям з алергічними хворобами в умовах пандемії

Банадига Н.В. 11

Фактори ризику неспроможності товстокишкового анастомозу

Дутко О.О. 17

Внутрішньочислове розрядно-ієрархічне упорядкування протосимптомів та їх комплексних компонентів у 'невербальному' діагнозі

Торохтін О.М. 25

Дистанційне навчання у підготовці студентів-медиків: аналіз існуючих стандартів та власний досвід

Беш Л.В., Дедишин Л.П., Добрянський Д.О., Мацюра О.І. 40

Оцінка стану мікроциркуляторного русла в комплексній діагностиці кровопостачання нижніх кінцівок при стенотично-оклюзійних ураженнях дистального артеріального русла

Лопіт М. М. 44

Гемодинамічні порушення у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу

Сірчак Є.С., Барані В.Є., Стегура А.В., Ковач Н.В. 54

Стан мікробіоти в жінок із урогенітальними мікст-інфекціями

Бисага Н.Ю., Корчинська О.О. 60

Субклінічний дефіцит кальцію та вітаміну Д у дітей молодшого шкільного віку

Титуса А. 64

Профілактика інтра - та післяопераційних ускладнень у жінок з ендометріодними кістами яєчників (огляд літератури)

Черняк М.М. 72

Сучасні можливості компонентної молекулярної діагностики у дітей, хворих на бронхіальну астму та харчову алергію

Юрцева А.П., Боднар О.П., Фофанова О.В., Фофанов О.Д. 78

Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей та підлітків: пошук оптимальних патогенетичних і клініко-діагностичних рішень (огляд літератури)

Горленко О.М., Пушкаренко О.А. 85

Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії в асоціації з ендотеліальною дисфункцією у дітей засобами есенціальних фосфоліпідів

Горленко О.М., Сочка Н.В., Томей А.І., Дебрецені О.В. 91

Обґрунтування вибору методів мінімально-інвазивних втручань при лікуванні каріозної патології

Костенко С.Б. 98

Adipose tissue hormones - leptin and adiponectin in a patient of NAFLD and concomitant COPD

Iryna Khramtsova, Maria Derbak, Jana Lazur, Natalia Zhovanyk 108



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Introduction of information technologies in the doctor's activity

Korchynska O., Baloha O. 6

Peculiarities of providing medical care to children with allergic diseases in a pandemic condition

Banadyha N.V. 11

Risk factors for colorectal anastomotic leakage

Dutko O.O. 17

Protosymptoms' intranumber hierarchi-range ordering imaginary components and its complex numbers components' in 'nonverbal' diagnosis forming

Torokhtin O.M. 25

Distance learning in training medical students: analysis of existing standards and own experience

Besh L.V., Dedyshyn L.P., Dobryansky D.O., Matsyura O.I. 40

Estimation of a condition of a microcirculatory channel in complex diagnostics of blood supply of the lower extremities at stenotic and occlusive defeats of a distal arterial channel

Lopit M. M. 44

Hemodynamic disorders in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Stehura A.V., Kovach N.V. 54

Microbiotic condition in women with urogenital mixt infections

Bysaha N.Y., Korchynska O.O. 60

Subclinical calcium and vitamin d deficiency in primary school age children

Tytusa A.V. 64

Prevention of intra- and postoperative complications in women with endometrioid ovarian cysts

Cherniak M.M. 72

Modern possibilities of component molecular diagnostics in children with bronchial asthma and food allergy

Yurtseva A.P., Bodnar O.P., Fofanova O.V., Fofanov O.D. 78

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and adolescents: search for optimal pathogenetic and clinical-diagnostic solutions (litarature review)

Horlenko O., Pushkarenko O. 85

The optimized treatment of arterial hypertension in the association with endothelial dysfunction in the children by essential phospholes

Horlenko O.M., Sochka N.V., Tomey A.I., Debretseni O.V. 91

The choice justification of the minimally invasive interventions methods in the carious pathology treatment

Kostenko S.B. 98

Гормони жирової тканини - лептин та адипонектин у хворих на НАЖХП із супутньою ХОЗЛ

Храмцова І.О., Дербак М.А., Лазур Я.В., Жованик Н.В. 108



УДК 614.253:004.4

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.6-10

ВПРОВАДЖЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ДІЯЛЬНІСТЬ ЛІКАРЯ

Корчинська О.О., Балога О.А.

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

Резюме. *Вступ.* У даній статті мова йтиме про запуск програми Health 24 та проблеми, що виникли у лікарів при роботі з даною програмою.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати основні проблеми, з якими стикаються лікарі у щоденній практиці при веденні електронного запису в системі Health 24, а також рішення, які можуть бути прийняті для покращення та спрощення роботи цієї програми.

Матеріали та методи. Нами була створена анкета, за допомогою якої опитано 20 лікарів акушер-гінекологів міста Ужгород, що працюють в Ужгородському міському пологовому будинку, та 16 лікарів-інтернів акушер-гінекологів. Анкета складалася з чотирьох питань, з яких можна було дізнатися, як довго лікар працює в даній системі, скільки часу в день приділяє роботі з програмою, з якими проблемами стикається під час роботи та що, на його думку, можна було змінити для покращення роботи системи.

Результати досліджень. Аналізуючи дані анкетування, ми сформуваємо основні проблеми та недоліки програми Health 24, а саме:

- Нестача часу в роботі лікаря для здійснення внесення даних пацієнта до програми Health 24. Так, у лікаря зникає його фактичний час для кожного пацієнта для детального збору анамнезу, опитування скарг та огляду. Лікареві потрібно розподіляти свій робочий час для виконання пошуку та реєстрації в електронній системі. Таким чином, у лікаря є дилема: або він витрачає більше часу на занесення даних пацієнта, тим самим вкорочуючи час, відведений на самовдосконалення набутих навичок у своїй галузі, і навіть на власне сімейне життя, або в нього не вистачатиме часу на пошук та занесення даних до програми. Адже іноді на здійснення роботи в програмі йде більше ніж 1,5 години робочого часу. Так, наприклад, створення направлень при постановці на облік вагітної жінки займає приблизно півгодини.

- Складність, а іноді й неможливість знаходження конкретного пацієнта. Так, наприклад, за браку даних про пацієнта, таких як його повна дата народження, знайти такого пацієнта вже стає неможливим.

- Залежність роботи програми від системи eZdovuua. Так, наприклад, якщо пацієнта в цій системі немає, то стає неможливим введення його в базу програми Health 24. А це означає, що лікар вторинної ланки не може здійснити запис даного пацієнта та зафіксувати його стан здоров'я на даний момент.

- Необхідність залучення додаткового персоналу, наприклад, медичних сестер, інтернів. Але потрібно пам'ятати про те, що у середнього медичного персоналу та лікарів-інтернів також є свої обов'язки.

- Бажання спростити алгоритм роботи даної програми. Всі вищеперераховані проблеми, такі як пошук пацієнта, залежність від сформованої декларації з лікарем первинної ланки, необхідність виділення часу на роботу з програмою диктують важливість спрощення роботи програми для більш комфортної праці лікаря вторинної ланки.

- Перебої в роботі програми. Технічні збої, перевантаження системи уповільнюють її роботу і відповідно, уповільнюють роботу лікаря. А це, звісно, дається взнаки під час роботи лікаря.

Але, незважаючи на це, при подальшому удосконаленні програми можна усунути ці труднощі.

Висновки. Дана програма, звісно, змінює підходи до збереження інформації про пацієнта та значно полегшує її знаходження, але одночасно складність програми та неможливість відразу знайти потрібного пацієнта та зберегти інформацію про нього, подовжує роботу з даною програмою, а іноді унеможливорює зберігання інформації про пацієнта. Світ стрімко рухається далі, розвиваючи інформаційні технології, та не завжди вони прискорюють та полегшують наше життя і роботу.

Ключові слова: інноваційні технології, акушерство та гінекологія.

Introduction of information technologies in the doctor's activity

Korchynska O., Baloha O.

Abstract. *Purpose.* Research and analysis of the main problems that physicians face in their daily practice when keeping electronic records in the Health 24 system, as well as possible decisions that can be made to improve and simplify the work of this program.



Materials and methods. We created a questionnaire which was used to interview 20 obstetricians and gynecologists in the city of Uzhgorod, working in the Uzhgorod City Maternity Hospital, and 16 interns of obstetricians and gynecologists. The questionnaire consisted of four questions from which it was possible to find out how long the doctor works in this system, how much time he spends working with the program, what problems he faces while working and what, in his opinion, could be changed to improve the system.

Results. Analyzing the survey data, we formed the main problems and shortcomings of the Health 24 program, namely: - Lack of time in the doctor's work to enter patient data into the Health 24 program. Yes, the doctor loses his actual time for each patient complaint and review. The doctor needs to allocate his working time to search and register in the electronic system. Thus, the physician has a dilemma: either he spends more time entering the patient's data, thereby shortening the time spent on self-improvement of acquired skills in his field, as well as his own family life, or he does not have enough time to search and enter data to the program. After all, sometimes it takes more than 1.5 hours to work in the program. So, for example, the creation of directions at the registration of the pregnant woman takes approximately half an hour.

- The complexity and, sometimes, the inability to find a particular patient. For example, in the absence of patient data, such as his full date of birth, it becomes impossible to find such a patient.

- Dependence of the program on the eZdorovya system. For example, if a patient is not in this system, it becomes impossible to enter him in the database of the Health 24 program. This means that the secondary care physician cannot record the patient to record his health status at the moment.

- The need to involve additional staff, such as nurses, interns. But at the same time, keep in mind that paramedics and interns also have responsibilities.

- The desire to simplify the algorithm of this program. All the above problems, such as finding a patient, dependence on the generated declaration with the primary care physician, the need to allocate time to work with the program dictate the importance of simplifying the program for more comfortable work of the secondary care physician.

- Interruptions in the program. Technical failures, overload of the system slow down its work and, accordingly, slow down the work of the doctor. And this, of course, is manifested during the work of the doctor.

But, despite this, with further improvement of the program, these difficulties can be eliminated.

Conclusions. This program, of course, changes the approach to storing information about the patient and greatly facilitates its finding, but, at the same time, the complexity of the program and the inability to immediately find the right patient and save information about him, prolongs work with this program and sometimes makes it impossible to storage of patient information. The world is moving fast with the development of information technology, but it does not always speed up and make our lives and work easier.

Key words: innovative technologies, obstetrics and gynecology.

Вступ

У наш час технології розвиваються дуже швидко. У цьому є свої переваги, але є і деякі недоліки. Перевагами є те, що інтернет та загальні бази даних дають можливість знайти будь-яку цікаву для людини інформацію за кілька хвилин. Але при тому людство стає залежним від програм, створених ним самим. У даній статті мова йтиме про запуск програми Health 24 та проблеми, що виникли у лікарів при роботі з даною програмою [1, 2].

Зміна форми ведення документації з «паперової» на «електронну» викликає свої труднощі. Втрата дорогоцінного часу, призначеного для ретельного опитування та огляду пацієнта, «зависання» програми, ускладнений пошук потрібних пацієнтів – це основні щоденні перешкоди, з якими стикається практикуючий лікар під час свого робочого часу. До того ж додатковий час, витрачений на роботу з програмою, забирає в лікаря час, призначений на саморозвиток, відпо-

чинок і сім'ю. Ці труднощі значно ускладнюють роботу лікаря, ведення документації, займають багато часу для пошуку конкретного пацієнта та внесення даних про нього [4, 6]. Безумовно, є переваги у впровадженні цифрових технологій у роботі лікаря. До того ж сучасні технології допомагають лікарю підвищити свою конкурентоспроможність. Це і можливість швидшого доступу до інформації, і зникнення необхідності «розшифровувати» складні почерки колег, і можливість ведення єдиної структурної форми електронної карточки пацієнта. Але вони не виключають недоліків [3, 5].

Мета дослідження

Проаналізувати основні проблеми, з якими зіштовхуються лікарі у щоденній практиці при веденні електронного запису в системі Health 24, а також можливі рішення, які можуть бути прийняті для покращення та спрощення роботи цієї програми.



Матеріали та методи

Нами була створена анкета, за допомогою якої було опитано 20 лікарів акушер-гінекологів міста Ужгород, котрі працюють в Ужгородському міському пологовому будинку, та 16 лікарів-інтернів акушер-гінекологів. Анкета складалася з чотирьох питань, з яких можна було дізнатися, як довго лікар працює в даній системі, скільки часу в день приділяє

роботі з програмою, з якими проблемами стикається під час роботи та що, на його думку, можна було змінити для покращення роботи системи.

Результати досліджень

Результати опитування та їх опрацювання представлені в таблиці 1, поданій нижче.

Таблиця 1

Тривалість роботи з системою Health 24

Тривалість роботи з програмою	Показники
1 місяць	6 (16,7%)
3 місяці	20 (55,5%)
6 місяців	10 (27%)
Щоденна зайнятість роботою з системою Health 24	
15 хв	1 (2,7%)
1 година на день	13 (36,1%)
2 та більше годин на день	22 (61,1%)
Основні труднощі, з якими зіштовхнулися при роботі з системою Health 24	
Збої в роботі програми Health 24	18 (50%)
Неможливість знайти потрібного пацієнта	18 (50%)
Найчастіші бажання зміни роботи в даній програмі	
Перехід на іншу програму	3 (8,3%)
Удосконалення програми	13 (36,1%)
Спрощення роботи програми	12 (33,1%)
Систематизація роботи Health 24	2 (5,5%)
Забезпечення безперервної роботи бази даних	1 (2,7%)
Полегшення знаходження потрібного пацієнта	8 (22,2%)
Проведення навчальних занять для лікарів, присвячених роботі з програмою Health 24	9 (28%)

Із даної таблиці ми бачимо, що найбільшими проблемами при роботі з програмою Health 24 є складність програми та бажання її спрощення, часті збої в роботі програми та не завжди успішний пошук потрібного пацієнта, що значно утруднює та подовжує роботу лікаря з даною програмою.

Аналізуючи дані ми побачили основні групи проблем, пов'язаних із роботою даної програми:

- Нестача часу в роботі лікаря для здійснення внесення даних пацієнта до

програми Health 24. Так, у лікаря зникає його фактичний час для кожного пацієнта для детального збору анамнезу, опитування скарг та огляду. Лікареві потрібно розподіляти свій робочий час для виконання пошуку та реєстрації в електронній системі. Таким чином, у лікаря є дилема: або він витрачає більше часу на занесення даних пацієнта, тим самим вкорочуючи час, відведений на самовдосконалення набутих навичок у своїй галузі і навіть на власне сімейне



життя, або в нього не вистачатиме часу на пошук та занесення даних до програми. Адже іноді на здійснення роботи в програмі йде більше ніж 1,5 години робочого часу. Так, наприклад, створення направлень при постановці на облік вагітної жінки займає приблизно півгодини.

- Складність, а, іноді, і неможливість знаходження конкретного пацієнта. Так, наприклад, за браку даних про пацієнта, таких як його повна дата народження, знайти такого пацієнта вже стає неможливим.
- Залежність роботи програми від системи eZdogovua. Так, наприклад, якщо пацієнта в цій системі немає, то стає неможливим введення його в базу програми Health 24. А це означає, що лікар вторинної ланки не може здійснити запис даного пацієнта та зафіксувати його стан здоров'я на даний момент.
- Необхідність залучення додаткового персоналу, наприклад, медичних сестер, інтернів. Але потрібно пам'ятати про те, що у середнього медичного персоналу та лікарів-інтернів також є свої обов'язки.
- Бажання спростити алгоритм роботи даної програми. Всі вищеперераховані проблеми, такі як пошук пацієнта, залежність від сформованої декларації з лікарем первинної ланки, необхідність виділення часу на роботу з програмою диктують важливість спрощення роботи програми для більш комфортної праці лікаря вторинної ланки.
- Перебої в роботі програми. Технічні збої, перевантаження системи уповільнюють її роботу і, відповідно, уповільнюють роботу лікаря. А це, звісно, дається взнаки під час роботи лікаря.

Окрім цього, нерівномірним був розподіл частки певних проблем між практикуючими лікарями та лікарями-інтернами, що взяли участь в опитуванні. Так, наприклад, у прак-

тикуючих лікарів першою і, напевно, найважливішою проблемою стала дилема розподілу часу, а також складність роботи програми, тоді як у лікарів-інтернів переважала проблема, пов'язана з пошуком необхідного пацієнта, а також залежність від наявності пацієнта в базі програми лікарів першої ланки.

Також деякі лікарі бажали б відвідати спеціальний навчальний курс з програми, на якому б розповідалися детально принципи роботи даної програми, основний алгоритм занесення пацієнта, основні труднощі, з якими може зіштовхнутися кожен лікар, починаючи працювати з програмою, а також проводили б пояснення типових ситуацій, які відбуваються при роботі з даною програмою. Це значно спростило б роботу лікарів, тому що людина, яка вже навчилася працювати з програмою, буде працювати з нею скоріше, ефективніше і, зрештою, комфортніше.

Підсумовуючи вищенаписане, можна сказати, що проблеми з роботою в цій програмі є, але при її удосконаленні можливе їх усунення. Адекватне навчання лікарів та середнього медичного персоналу, спрощення роботи системи, усунення недоліків пошуку пацієнтів значно спростили життя та роботу лікарів. Тож, у лікарів залишилось би більше часу для хворих та самовдосконалення своїх знань. Усім відомо, що чим більше часу приділяється кожному пацієнту, тим ретельніше буде зібраний анамнез, а отже, тим імовірніша постановка точного діагнозу якнайшвидше.

Висновки

Дана програма, звісно, змінює підходи до збереження інформації про пацієнта та значно полегшує її знаходження, але складність програми та неможливість відразу знайти потрібного пацієнта та зберегти інформацію про нього, подовжує роботу з даною програмою, а іноді унеможлиблює зберігання інформації про пацієнта. Світ стрімко рухається далі, розвиваючи інформаційні технології, та не завжди вони прискорюють та полегшують наше життя і роботу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коробчанський П.О., Завгородній І.В. Санітарно-гігієнічні аспекти впровадження сучасних цифрових технологій в медичну та освітню галузі України / П.О. Коробчанський, І.В. Завгородній // *Актуальні проблеми профілактичної медицини. Збірник наукових праць*. 2020. №20. С. 110-116.



2. Про схвалення Концепції розвитку цифрової економіки та суспільства України на 2018 – 2020 роки та затвердження плану заходів щодо її реалізації [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/67-2018-%D1%80/page?lang=uk>
3. Мирна О.М., Павліченко Ю.В., Артамонова Н.О. Можливості цифрових технологій для визначення світових тенденцій розвитку медичної науки / О.М. Мирна, Ю.В. Павліченко, Н.О. Артамонова // *Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я*. 2019. Ч. III. С. 37.
4. Мінцер О.П. Інформатика та охорона здоров'я / О. П. Мінцер // *Медична інформатика та інженерія*. 2010. № 2. С. 8-22.
5. Терентюк В.Г. Роль і місце медичних інформаційних систем та програмних сервісів для пацієнтів у побудові Е-HEALTH в Україні / В.Г. Терентюк // *Тези доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні технології в освіті, науці і техніці» (ТОНТ-2018)*. 2018. С. 175-177.
6. Мінцер О.П. Інформатизація охорони здоров'я: проблеми, розв'язані та нерозв'язані. Питання впорядкованості та сингулярності / О.П. Мінцер // *Медична інформатика та інженерія*. 2013. №2. С. 5-11.

REFERENCES

1. Korobchansky P.O. & Zavhorodny I.V. Saitarno-epidemiologichni aspekty vprovadzhennya suchasnykh tsyfrovychykh technologiy v medychnu ta osvitu galusi Ukrainy [SANITARY AND HYGIENIC ASPECTS OF IMPLEMENTATION OF MODERN DIGITAL TECHNOLOGIES IN THE MEDICAL INDUSTRY AND EDUCATION OF UKRAINE]. *Aktualni problem profilaktychnoi medycyny, zbirnyk naukovykh prats.* 20, 110-116 [in Ukrainian].
2. Pro schvalennya Concepsii rozvytku tsyfrvoi ekonomiki nf cecgskmcndf Ukrainy na 2018-2020 roky ta zatvergennya planu zachodiv schodo ii palizatcii. <https://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/67-2018-%D1%80/page?lang=uk> [in Ukrainian].
3. Myrna O.M. & Pavlichenko Yu. V. & Artamonova N.O. Mozhlyvosti tsyfrovychykh tehnologii dlia vyznachenia svitovykh tendentsii rozvytku medychnoi nauky [POSSIBILITIES OF DIGITAL TECHNOLOGIES FOR DETERMINATION OF WORLD TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICAL SCIENCE] *Information technologies: science, engineering, technology, education, health.* Part 3, 37 [in Ukrainian].
4. Mintser O.P. Informatika ta okhorona zdorovya [INFORMATICS AND HEALTH CARE]. *Medychna informatika ta inzheneria.* 2, 8-22 [in Ukrainian].
5. Tenenyuk V.G. Rol i mistse medychnykh informatsiinykh system ta programnykh servisiv dlia patsientiv u pobudovi e'Health v Ukraini [THE ROLE AND PLACE OF MEDICAL INFORMATION SYSTEMS AND SOFTWARE SERVICES FOR PATIENTS IN E-HEALTH IN UKRAINE] *Tezy dovovidei IV mignanaronnoi naukovo-praktychnoi konferentsii "informatsiini tchnologii v osviti, nautsi i tekhnitsi,* part 3, 175-177 [in Ukrainian].
6. Mitser O.P. Infornatsia okhorony zdorovia: problem rozviazani ta nerozviazani. Pytannia vporiadkovanosti na synguliarnosti [Health care informatization: problems solved and unsolved. Question of efficiency and singularity] *Medychna informatika ta ingeneria,* 2, 5-11 [in Ukrainian].

Отримано 07.04.2021 р.



УДК 616.2-022.8-082:616.98:578.834.1-036.21]-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.11-16

ОСОБЛИВОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З АЛЕРГІЧНИМИ ХВОРОБАМИ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ

Банадига Н.В.

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль*

Резюме. *Вступ.* Поширеність алергічних захворювань у дітей вимагає професійної обізнаності від лікарів первинної ланки, координації роботи з лікарем-алергологом. В умовах пандемії COVID-19 важливо чітко контролювати ефективність базисної терапії, виваженість терапії загострення бронхіальної астми. Головною метою в лікуванні є досягнути належного контролю над перебігом астми та забезпечити добру якість життя дитини. Попри це існує потреба дотримуватися соціальної дистанції, протиепідемічних заходів, що мотивує запровадження нових форм роботи в медицині. Набуває першочергового значення застосування сучасних засобів комунікації, що допоможе спостерігати за ходом лікування, вчасно робити певні корективи. Водночас слід чітко дотримуватися рекомендацій щодо госпіталізації, проведення додаткових методів обстеження.

Мета дослідження. Збір та аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо підходів до діагностики, консультування дітей з алергічною патологією в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. Проведений анамнестичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури, що висвітлює підходи до ведення і спостереження за хворими з бронхіальною астмою та алергічним риносинуситом в умовах карантинних обмежень COVID-19.

Результати досліджень. У відповідності до діючих нормативних документів МОЗ України, рекомендацій експертів GINA основною метою в лікуванні алергічної патології є досягнення контролю. Особливу увагу необхідно звернути на наявність письмового плану лікувальних дій для дитини з БА. Це відіграє важливу роль у подальшому моніторингу ефективності лікування та полегшить комунікацію з лікарем. Рекомендується відмовитися від «кроку вниз» в базисній терапії астми; виняток можуть скласти випадки, коли це має очевидні переваги. Пацієнтам, які потребують не екстреного огляду лікаря, варто відтермінувати консультації з оглядом та попросити батьків звернутися до медичного закладу тоді, коли будуть зняті карантинні обмеження. Слід уникати (відтермінувати) оториноларингологічного обстеження, включаючи пряме дослідження носа та горла, назальну ендоскопію, оскільки є повідомлення про те, що вказані процедури можуть сприяти зараженню коронавірусом; бажано відкласти шкірне алерготестування з інгаляційними алергенами. Більшість експертів професійних організацій світу поділяють думку про те, що небулізація не є «аерозоль-вірусгенеруючою» процедурою, а тому застосування небулайзерних інгаляцій в терапії астми є рекомендованим.

Висновки. 1. У веденні хворих із бронхіальною астмою в умовах пандемії COVID-19 доцільно дотримуватися соціального дистанціювання та інших запобіжних заходів. Активно здійснювати консультування пацієнтів, застосовуючи сучасні засоби комунікації та попереджати батьків про можливі симптоми тривоги. 2. Під час проведення базисної терапії слід враховувати рівень контролю бронхіальної астми у дітей; особливості карантинних обмежень, а при їх послабленні – оглядати дитину віч-на-віч перед тим, як вдаватися до «кроку вниз» у лікуванні. 3. Проведення спеціальних обстежень (шкірне алерготестування, назальна ендоскопія) необхідно відтермінувати до покращення епідеміологічної ситуації з приводу коронавірусної інфекції.

Ключові слова: бронхіальна астма, алергічний риносинусит, діти, пандемія, COVID-19, консультування.

Peculiarities of providing medical care to children with allergic diseases in a pandemic condition

Banadyha N.V.

Abstract. *Introduction.* The prevalence of allergic diseases in children requires professional awareness of primary care physicians, coordination with an allergist. In the context of the COVID-19 pandemic, it is important to clearly control the effectiveness of basic therapy, the balance of therapy for exacerbation of bronchial asthma.



The main goal of treatment is to achieve proper control over the course of asthma and ensure a good quality of life for the child. Nevertheless, there is a need to adhere to social distance, anti-epidemic measures, which motivates the introduction of new forms of work in medicine. The use of modern means of communication is of paramount importance, which will help to monitor the progress of treatment, to make certain adjustments in a timely manner. At the same time, it is necessary to strictly follow the recommendations for hospitalization, additional examination methods.

The purpose of the study. Collection and analysis of data from domestic and foreign literature on approaches to diagnosis, counseling of children with allergic pathology in a pandemic COVID-19.

Materials and methods. An anamnestic review of domestic and foreign literature, which covers the approaches to the management and monitoring of patients with bronchial asthma and allergic rhinosinusitis in the quarantine restrictions of COVID-19.

Research results. In accordance with the current regulations of the Ministry of Health of Ukraine, the recommendations of GINA experts, the main goal in the treatment of allergic pathology is to achieve control. Special attention should be paid to the availability of a written treatment plan for a child with asthma. This plays an important role in further monitoring the effectiveness of treatment and will facilitate communication with the doctor. It is recommended to abandon the "step down" in the basic therapy of asthma; exceptions may be cases where this has obvious advantages. Patients who do not need an urgent medical examination should postpone the consultation with the examination and ask their parents to contact a medical institution when the quarantine restrictions are lifted. Patients who do not need an urgent medical examination should postpone the consultation with the examination and ask their parents to contact a medical institution when the quarantine restrictions are lifted. Otorhinolaryngological examination, including direct examination of the nose and throat, nasal endoscopy should be avoided, as there are reports that these procedures may contribute to coronavirus infection; it is desirable to postpone skin allergy testing with inhalation allergens. Most experts in professional organizations around the world share the view that nebulization is not an "aerosol-virus-generating" procedure, and therefore the use of nebulizer inhalations in the treatment of asthma is recommended.

Conclusions. 1. In the management of patients with bronchial asthma in a pandemic COVID-19 it is advisable to adhere to social distancing and other precautions. Actively counsel patients using modern means of communication and warn parents about possible symptoms of anxiety. 2. The level of bronchial asthma control in children should be taken into account during basic therapy; features of quarantine restrictions, and when they are weakened - to examine the child face to face before resorting to a "step down" in treatment. 3. Special examinations (skin allergy testing, nasal endoscopy) should be postponed until the epidemiological situation regarding coronavirus infection improves.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinosinusitis, children, pandemic, COVID-19, counseling.

Вступ

Висока поширеність алергічних захворювань останніми десятиліттями обумовлює підвищену увагу лікарів первинної ланки з приводу ранньої діагностики, вибору базисної та невідкладної терапії у кожного пацієнта. За цих обставин особливе значення має думка лікаря-алерголога у необхідності діагностичних заходів та обсягу лікування. Перебіг більшості алергічних захворювань супроводжується загостреннями, що потребують невідкладної допомоги від лікаря будь-якого фаху. Однак основне завдання у веденні таких хворих, зокрема, із бронхіальною астмою, забезпечити адекватну контролюючу терапію, яка покликана бути персоніфікованою [8, 10], що суттєво знизить частоту візитів до лікаря. Останнє є важливим, оскільки з кожним відвідуванням/перебуванням у лікувальному закладі зростає ймовірність контамінації дихальних шляхів внутрішньогоспітальною флорою. Саме тому, в світі давно існує практика ведення хворих з алергічною патологією в амбулаторних умо-

вах, при налагодженні дієвої комунікації з лікарем. В умовах пандемії COVID-19, що триває вже більше року, виникла потреба переглянути вітчизняний досвід ведення дітей з алергічною патологією, запровадити нові ефективні методи контролю за перебігом, використовувати сучасні засоби комунікації (інтернет, скуре, вібер, соціальні мережі тощо) [1, 5, 7, 9].

Водночас цілком зрозуміло, що якщо спостерігати за пацієнтом з уже діагностованою патологією, то це вже складений план лікування, ефективність якого слід лише відстежувати і вносити необхідні корективи. Проте за цих умов є потреба навчити батьків елементам контролю, оцінювати належну техніку терапії, загрозливим симптомам. Натомість труднощі виникатимуть із консультуванням дітей, в яких лише запідозрена алергічна патологія, існує необхідність належного обсягу спеціальних досліджень. Дана обставина потребує напрацювання, щоб максимально мінімізувати відвідування дитиною лікувально-діагностичних закладів [3, 6, 11] в умовах пан-



демії. Сьогодні можемо проаналізувати існуючі підходи до діагностики та ведення бронхіальної астми за наявних несприятливих епідеміологічних обставин.

Мета дослідження

Збір та аналіз даних вітчизняної та зарубіжної літератури щодо підходів до діагностики, консультування дітей з алергічною патологією в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи

Проведений анамнестичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури, що висвітлює підходи до ведення і спостереження за хворими з бронхіальною астмою та алергічним риносинуситом в умовах карантинних обмежень COVID-19.

Результати досліджень

У відповідності до діючих нормативних документів МОЗ України, рекомендацій експертів GINA [8] основною метою в лікуванні алергічної патології є досягнення контролю. При цьому у більшості випадків вона ведеться лікарем-алергологом в амбулаторних умовах; батьків навчають методів самоконтролю, адекватної техніки інгаляцій, попереджають про загрозливі симптоми. А тому, при загостренні бронхіальної астми (БА) дитина госпіталізується лише за показами [3, 10].

Зокрема, приводом є: тяжкий ступінь загострення, сатурація кисню $<92\%$, відсутність покращення протягом 2-6 годин із моменту розпочатої терапії; а також діти з групи високого ризику летальності (в анамнезі інкубація або штучна вентиляція легень; протягом останнього року були загострення, які вимагали стаціонарної допомоги; висока залежність від β_2 -агоністів короткої дії; отримують системні глюкокортикостероїди або нещодавно припинили їх вживання); проблеми психосоціального характеру; відсутність комплаєнсу в лікуванні. Направити дитину в стаціонар необхідно при загостренні середньотяжкої астми, що не відповідає на застосування β_2 -агоністів короткої дії. Лікар первинної ланки зобов'язаний госпіталізувати дитину з ознаками тяжкої астми (виражена задишка з участю допоміжної мускулатури, хворий не може їсти і говорити; збудження; ПОШВ $<50\%$ вікової норми). Безумовно, що особливу тривогу викликають симптоми, загрозливі для життя (ціаноз, слабкі дихальні зусилля, бра-

дикардія, артеріальна гіпотензія, сонливість, сплутана свідомість).

Однак в умовах пандемії COVID-19, лікар зустрівся з багатьма викликами часу: відсутність досвіду ведення в період несприятливої епідеміологічної ситуації, маловідомі закономірності клінічного перебігу патології, асоційованої з цим вірусом, стривоженість батьків (потребою відвідування лікувального закладу разом з дитиною), карантинні обмеження, що регулярно переглядаються, тощо [5, 6, 11].

Слід відзначити, що саме експерти GINA одними з перших, у березні 2020 року [8], запропонували рекомендації щодо ведення бронхіальної астми в умовах пандемії. Зокрема, слід відмовитися в терапії від «кроку вниз» базисної терапії астми; виняток можуть складати випадки, коли це має очевидні переваги. Зауважимо, що клінічні симптоми сезонної алергії схожі з такими, як при легкому чи середньотяжкому перебігу респіраторної хвороби COVID-19, а тому настороженість лікаря та виважений диференційний діагноз є вкрай важливими. Особливу увагу необхідно звернути на наявність письмового плану лікувальних дій для дитини з БА [1, 2, 10]. Це відіграє важливу роль у подальшому моніторингу ефективності лікування та полегшить комунікацію з лікарем.

Наступними були рекомендації [11] Британського товариства алергології та клінічної імунології щодо надання алергологічної допомоги дітям та дорослим під час пандемії COVID-19, практичні можливості використання яких в різних країнах світу обговорюються. Їх перевагами є те, що розписаний алгоритм надання медичної допомоги пацієнтам залежно від того встановлений діагноз чи на етапі формування; в залежності від періоду хвороби; місця надання допомоги; визначені способи комунікації лікаря з хворим. Активно обговорюється потреба соціального дистанціювання, щоб зменшити ймовірність передачі коронавірусної інфекції.

Зокрема, рекомендовано в умовах пандемії дотримуватись таких кроків [2]:

- нові та подальші повторні візити пацієнтів до лікаря-алерголога для консультації слід перетворити на телефонні консультації, якщо не потрібний ретельний огляд та фізикальне обстеження пацієнта, щоб уникнути зайвих контактів із можливими джерелами коронавірусної інфекції;

- якщо клінічна симптоматика зберігається, то слід повторно проконсультувати пацієн-



та, а після зняття карантинних обмежень слід обов'язково направити його на ретельне обстеження до лікаря-алерголога;

- для пацієнтів, які потребують огляду лікаря, але не екстреного, якщо місцева політика медичного закладу це дозволяє, розглянути можливість відтермінування консультації з оглядом та попросити пацієнта звернутися до медичного закладу тоді, коли будуть зняті карантинні обмеження.

Діагностика вперше алергічних хвороб у дітей неможлива без використання додаткових лабораторно-інструментальних досліджень, однак слід уникати (відтермінувати) оториноларингологічного обстеження, включаючи пряме дослідження носа та горла, назальну ендоскопію, оскільки є повідомлення [2, 4, 8] про те, що вказані процедури можуть сприяти зараженню коронавірусом.

В умовах швидкого поширення коронавірусу зростання кількості людей, котрі захворіли, вбачається високим ризиком проведення алерготестування у дітей. А тому бажано відкласти всі шкірні тести з інгаляційними алергенами, поки не буде знято обмеження внаслідок COVID-19.

У разі потреби визначення основних показників функції зовнішнього дихання у пацієнтів з БА доцільно обмежитися визначенням показника пікової швидкості видиху (ПОШв) за допомогою ручного вимірювача пікового потоку [3, 5].

В умовах зростання поширеності коронавірусної інфекції особливу тривогу викликає доцільність, безпечність небулайзерної техніки інгаляцій медикаментів. Згідно з рекомендаціями національних професійних організацій, у тому числі Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI), Американського коледжу алергії, астми і імунології (ACAAI), пацієнти із БА без симптомів/діагнозу COVID-19 можуть користуватися будь-яким небулайзером для проведення визначеної терапії [4]. У випадку, коли медичний персонал повинен бути присутнім під час небулайзерної інгаляції у пацієнта з ознаками коронавірусної інфекції, слід виконувати правила безпеки, запроваджені центром з контролю та профілактики захворювань США (CDC). Таким чином, у лікуванні БА перевага надається застосуванню в амбулаторних умовах небулайзерної техніки інгаляцій. Оскільки при цьому не утворюється аерозоль, що містить вірус; адже аерозоль утворюється в камері небулайзера, а не виходить

від пацієнта. Тому більшість експертів професійних організацій поділяють думку про те, що небулізація не є «аерозоль-вірусгенеруючою» процедурою (www.brit-thoracic.org.uk.fbout-us). Необхідно неухильно притримуватись плану базисної терапії із використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів; при потребі – збільшувати дозу як контролюючих, так і препаратів для полегшення симптомів БА. Саме припинення інгалювання кортикостероїдів може призвести до потенційно небезпечного погіршення астми. Водночас, уникнення пероральних кортикостероїдів під час тяжких нападів може мати серйозні наслідки. На сьогодні немає переконливих даних, що короткотривале застосування системних кортикостероїдів в лікуванні загострень БА збільшує ризик розвитку тяжкої форми COVID-19 [4]. Водночас існують чисельні переконливі дані на користь застосування системних кортикостероїдів при середніх і тяжких загостреннях БА.

Сьогодення алергології відзначається значною коморбідністю патології, і це лікар має врахувати при складанні індивідуального плану ведення хворого. Зокрема, нерідко ми зустрічаємося із алергічним риносинуситом (АР) у поєднанні із БА. Спершу слід звернути увагу, що для пацієнтів, які страждають на риносинусит, характерним є часте торкання до обличчя і носа, але надання відповідних рекомендацій і забезпечення традиційних (маски, респіратори; їх утилізація) запобіжних засобів може допомогти уникнути цього [4, 6]. Необхідно переконатися, що пацієнти з АР отримують максимальну терапію відповідно до існуючих стандартів щодо риносинуситу [2, 11].

Консультації щодо питань діагностики й ведення пацієнтів з АР доцільно проводити телефоном. Слід розглянути необхідність перенести шкірні тестування з інгаляційними алергенами та запропонувати специфічне лабораторне тестування з визначенням рівня специфічних IgE-антитіл як альтернативу, особливо у дітей.

Пацієнтам слід давати поради щодо уникнення контакту з причинними алергенами та прийому базисної фармакотерапії. Не слід відмінити раніше призначене базисне лікування алергічного риніту та бронхіальної астми під час пандемії COVID-19. У разі легких і середньотяжких, а також добре контрольованих випадків БА та АР можна контролювати за допомогою телефонних консультацій чи відеозв'язку.

Слід визначати пріоритетний догляд за дітьми з бронхіальною астмою, які потребува-



ли швидкої допомоги або були госпіталізовані із загостренням протягом останніх 6 місяців, отримали 2 або більше курсів пероральних стероїдів за останні 6 місяців або потребували збільшення/додаткового застосування однієї або декількох доз інгаляційних засобів для швидкої допомоги за останні 6 місяців [2].

Слід відкласти початок проведення підшкірної та сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії з інгаляційними алергенами; продовжити інтервал між дозами введення алергенів до 8-10 тижнів у пацієнтів, які отримували підтримуючі дози алерген-специфічної імунотерапії. У дітей рекомендовано збільшити інтервал між введенням доз ін'єкційних форм алергенів – кожні 2 тижні або кожні 6 тижнів під час підтримуючої стадії імунотерапії [2, 11].

Дітям, які перебувають на передсезонній підшкірній алерген-специфічній імунотерапії, слід розглянути питання щодо припинення лікування до тих пір, поки пандемічні заходи не будуть скасовані, якщо їм не загрожує можливий розвиток анафілаксії. Діти, які вже почали отримувати сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію, повинні продовжувати лікування з обов'язковим контролем її ефективності та безпечності шляхом консультації за телефоном.

Забезпечити добрий контроль за перебігом БА у дітей вдається за допомогою адекватної протизапальної терапії, правильної техніки інгаляцій, а також за умов триваючої пандемії коронавірусної інфекції: дотримання запобіжних заходів [4, 7, 8,] і належної комунікації з лікарем. У практичній роботі лікарі першого контакту (педіатри, сімейні лікарі) використовують різні інструменти оцінки контролю (опитувальники, кишенькові прилади визначення ПОШ видиху тощо) БА. У цьому аспекті викликає особливий інтерес користування індивідуальними електронними гаджетами, оснащеними спеціальними програмами контролю, що дає водночас лікарю відстежувати показники і проводити необхідну корекцію лікування; визначатися у потребі консультації хворого віч-на-віч [9].

Ситуація з поширенням коронавірусної інфекції – не стабільна, інфекційний процес змінює особливості клінічних проявів, вірус мутує, фіксуються випадки повторного інфікування, у світі розпочалася активна вакцинація (її результати в майбутньому) і загалом все це мотивує постійного моніторингу ситуації не лише медичною спільнотою. Рекомендовано направляти батьків пацієнтів на урядові веб-сайти для отримання актуальної інформації щодо діючих заходів охорони здоров'я та особистого здоров'я. За цих обставин існує потреба орієнтувати батьків на важливості відстежувати поширеність коронавірусної інфекції, в сучасних умовах із врахуванням «зонування» за рівнем захворювання, що обумовлює обсяг карантинних обмежень.

Висновки

1. У веденні хворих із бронхіальною астмою в умовах пандемії COVID-19 доцільно притримуватися соціального дистанціювання та інших запобіжних заходів. Активно здійснювати консультування пацієнтів, застосовуючи сучасні засоби комунікації та попереджати батьків про можливі симптоми тривоги.

2. Під час проведення базисної терапії слід враховувати рівень контролю бронхіальної астми у дітей; особливості карантинних обмежень, а при їх послабленні – оглядати дитину віч-на-віч перед тим, як вдаватися до «кроку вниз» у лікуванні.

3. Проведення спеціальних обстежень (шкірне алерготестування, назальна ендоскопія) необхідно відтермінувати до покращення епідеміологічної ситуації з приводу коронавірусної інфекції.

Таким чином, дані рекомендації вкрай важливі і можуть бути без особливих труднощів адаптовані та впроваджені до використання алергологічними службами в різних країнах світу, зокрема й в Україні на певний проміжок часу, що дозволить оптимізувати надання алергологічної допомоги відповідним категоріям пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Охотнікова О.М., Іванова Т.П., Ошлянська О.А. та ін. Клінічний протокол медичної допомоги дітям із коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка перебігає на фоні хронічних соматичних захворювань/ О.М. Охотнікова, Т.П. Іванова, О.А. Ошлянська та ін. // *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(108). С. 18-32. Doi 10.15574/SP.2020.108.18
2. Наконечная А.А. Британские рекомендации по ведению пациентов с аллергическими заболеваниями во время эпидемии COVID-19/ А.А.Наконечная // *Астма та алергія*. 2020. 2. С. 68-72. Doi:10.31655/2307-3373-2020-2-67-72



3. Asthma and COVID-19 (Coronavirus). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://asthma.ca/asthma-and-covid-19-coronavirus/>
4. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers.[Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoro
5. COVID-19 VACCINE AND ASTHMA. [Електронний ресурс].Режим доступу: <https://asthma.org.au/about-asthma/asthma-and-covid-19/>
6. Coronavirus (COVID-19): What People With Asthma Need to Know. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://community.aafa.org/blog/coronavirus-2019-ncov-flu-what-people-with-asthma-need-to-know>
7. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The Impact of COVID-19 on Patients with Asthma / José Luis Izquierdo, Carlos Almonacid, Yolanda González, et al. // *European Respiratory Journal* 2020. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020
8. FINAL-COVID-19-ANSWERS TO FREQUENT QUESTIONS-25.3.2020(1). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/final-covid-19-answers-to-frequent-questions-25-3-2020-1/>
9. Mayoral K, Garin O, Caballero-Rabasco MA, et al. Smartphone App for monitoring Asthma in children and adolescents/ K. Mayoral, O. Garin, M. A. Caballero-Rabasco, et al. // *Quality of Life Research*. 2021. DOI: 10.1007/s11136-020-02706-z
10. People with Moderate to Severe Asthma .Updated Jan. 20, 2021. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
11. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M et al. AAAAI Special article 2020; COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic / Marcus S Shaker, John Oppenheimer, Mitchell Grayson et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8;1477-1488. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>

REFERENCES

1. Ochotnikova O.M., Ivanova T.P., Oshlianska O.A. ta in. Klinichnuy protokol meduchnoi dopomogu ditiam z koronavirysnoy infekciey (COVID-19), iaka perebigae na foni chronichnuh somatichnuh zachvoryvan / O.M. Ochotnikova, Ivanova T.P., Oshlianska O.A. ta in. // *Suchasna pediatria. Ukraina*. [In Ukrainian]. Doi 10.15574/SP.2020.108.18
2. Nakonechnaya, A.A. Britanskіe rekomendacii povedeniyu pacientov s alergicheskimi zabolowaniami vo vrema epidemii COVID-19/ A.A. Nakonechnaya // *Astma ta alergija*. 2020. 2. С. 68-72. [In Russian]. Doi:10.31655/2307-3373-2020-2-67-72
3. Asthma and COVID-19 (Coronavirus). Retrieved from: <https://asthma.ca/asthma-and-covid-19-coronavirus/>
4. Clinical Questions about COVID-19: Questions and Answers. Retrieved from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoro
5. COVID-19 VACCINE AND ASTHMA. Retrieved from: <https://asthma.org.au/about-asthma/asthma-and-covid-19/>
6. Coronavirus (COVID-19): What People With Asthma Need to Know. Retrieved from: <https://community.aafa.org/blog/coronavirus-2019-ncov-flu-what-people-with-asthma-need-to-know>
7. Izquierdo J.L., Almonacid C., González Y., et al. The Impact of COVID-19 on Patients with Asthma / José Luis Izquierdo, Carlos Almonacid, Yolanda González, et al. // *European Respiratory Journal* 2020. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020
8. FINAL-COVID-19-ANSWERS TO FREQUENT QUESTIONS-25.3.2020(1). Retrieved from: <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/final-covid-19-answers-to-frequent-questions-25-3-2020-1/>
9. Mayoral K., Garin O., Caballero-Rabasco M.A., et al. Smartphone App for monitoring Asthma in children and adolescents/ K. Mayoral, O. Garin, M. A. Caballero-Rabasco, et al. // *Quality of Life Research*. 2021. DOI: 10.1007/s11136-020-02706-z
10. People with Moderate to Severe Asthma .Updated Jan. 20, 2021. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
11. Shaker, M.S., Oppenheimer, J., Grayson, M. et al. AAAAI Special article 2020; COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic./ Marcus S. Shaker, John Oppenheimer, Mitchell Grayson et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2020;8;1477-1488. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.012>



УДК 616.345-006.6-089.86:616.34-008.818]-089.168
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.17-24

ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕСПРОМОЖНОСТІ ТОВСТОКИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ

Дутко О.О.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Серед захворювань ободової кишки, які підлягають хірургічній корекції, пріоритетними за частотою та важкістю вважають злоякісні новоутворення ободової кишки, непухлинні процеси, такі як дивертикульоз, доліхосигма, поліпоз, запальні захворювання товстої кишки, хронічний товстокишковий стаз та, в тому числі, стомовані хворі. При цьому однією з причин смерті при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки є неспроможність анастомозів, яка складає від 1 до 30%, хоча у більшості випадків варіює в межах 7-11%.

Проаналізувати фактори, які впливають на розвиток неспроможності товстокишкового анастомозу для покращення результатів лікування пухлинних і запальних захворювань товстої кишки.

Проведено огляд та аналіз сучасної літератури щодо факторів, які впливають на розвиток неспроможності товстокишкового анастомозу.

Однією з основних причин смертності при хірургічному лікуванні захворювань товстої кишки є неспроможність анастомозу, яка залежить, в першу чергу, від способу його формування, внутрішньокишкової гіпертензії, доопераційної підготовки товстої кишки, вибору об'єму операції, відстані анастомозу від анального кільця, морбідності пацієнта, супутніх захворювань, які ускладнюють перебіг основного.

Ключові слова: неспроможність анастомозу, рак товстої кишки, колоректальна хірургія.

Risk factors for colorectal anastomotic leakage

Dutko O.O.

Abstract. Among the colon diseases that are treated surgically, priority in frequency and severity are colon cancer, non-neoplastic processes such as diverticulosis, dolichosigmoid, polyposis, inflammatory bowel diseases, chronic colonic stasis and others. One of the causes of death in the surgical treatment of colon diseases is the anastomotic leakage, which frequency ranges from 1 to 30%, although in most cases varies between 7-11%.

To analyze the factors that may have effect on anastomotic leakage development for the improving of the tumours treatment results and inflammatory diseases of the colon.

A review and analysis of the current literature on the influencing factors of the anastomotic leakage development and colon inflammatory diseases.

One of the main causes of mortality in the surgical treatment of colon diseases is anastomotic leakage, which depends primarily on the method of anastomosis formation, intra-intestinal hypertension, preoperative preparation of the colon, volume of colon resection, distance of the anastomosis from the anal ring, patient morbidity, concomitant diseases that complicate the main one.

Key words: anastomotic leakage, colon cancer, colorectal surgery.

Вступ

Серед захворювань ободової кишки, які підлягають хірургічній корекції, пріоритетними за частотою та важкістю вважають злоякісні новоутворення ободової кишки, непухлинні процеси, такі як дивертикульоз, доліхосигма, поліпоз, запальні захворювання товстої кишки, хронічний товстокишковий стаз та, в тому числі, стомовані хворі. Захворюваність на рак товстої кишки в Україні постійно зростає і вийшла на третє місце в структурі онкологічних захворювань [1]. У розвинених країнах, таких як США, Японія, Німеччина, на 100 тис. населення реєструють 40 випадків колоректального раку у чоловіків і 30 – у жінок. У країнах Африки, Південної Америки, Азії – відповідно 5-10 і 2-3. В Україні – 34,9 та 26,4 відповідно. У США щорічно реєструють 140-150 тисяч нових випадків раку ободової кишки та 40-42 тисячі – прямої. З них помирає протягом року 50 та 15 тисяч відповідно [2, 3].

П'ятирічне виживання у розвинених країнах складає 60%, а в країнах «третього світу» – 30% [3].



Кількість ускладнених форм колоректального раку у вигляді гострої кишкової непрохідності практично стабільна і трапляється у 20-40% усіх хворих, де більшість із них поступають в ургентному порядку в загальнохірургічні стаціонари. Післяопераційна летальність за таких обставин сягає до 20% на фоні порушень моторно-евакуаторної функції і внутрішньокишкової гіпертензії, яка призводить до неспроможності кишкових анастомозів, що трапляється у 3-16% після планових операцій та 3-68% після лікування ускладнених форм. Незважаючи на загальний прогрес у галузі медицини, застосування найновіших фармакологічних препаратів, удосконалення хірургічної техніки та методик інтенсивної терапії, проблема obturaційної кишкової непрохідності не зникла, але і надалі залишається найчастішим ускладненням раку товстої кишки [4, 5].

Мета дослідження

Проаналізувати фактори, які впливають на розвиток неспроможності товстокишкового анастомозу для покращення результатів лікування пухлинних і запальних захворювань товстої кишки.

Матеріали та методи

Проведено огляд та аналіз факторів, які впливають на розвиток неспроможності товстокишкового анастомозу для покращення та оптимізації лікувальної тактики хірургічного втручання за інформаційними даними провідних вчених. Усі методи формування товстокишкових анастомозів можна розділити на ручні та апаратні. При цьому дебати переваги однорядного проти дворядного, ручного проти апаратного та переваги якого-небудь іншого методу та їх модифікації продовжуються до сьогоднішнього дня. У той же час на сьогоднішній день не отримано доказів переваги одного методу над другим.

Результати досліджень

Навіть ідеально, з точки зору хірургічної техніки, виконане хірургічне втручання на ободовій кишці не виключає можливість розвитку неспроможності анастомозу. Хоча велика кількість досліджень присвячено визначенню факторів ризику неспроможності, таких як: мікроциркуляція в зоні анастомозу, рівень забруднення, техніка формування, внутрішньокишковий тиск, віддаль анастомозу

від анального каналу, підготовка кишки, спосіб дренування черевної порожнини, достеменною відповіді на причину неспроможності не знайдено [6, 7].

Biondo et al., 2011 р. описали у своєму дослідженні, яке включало 1046 резекцій ободової кишки в екстрених умовах, що неспроможність анастомозу траплялася рідше у пацієнтів, які лікувалися спеціалізованими колоректальними хірургами [9].

Asteria et al. вказують, що менша частота резекцій ободової кишки в медичних центрах на рік корелює зі збільшенням частоти неспроможності анастомозів [10].

Неспроможність анастомозу частіше виникає після виконання передньої резекції прямої кишки ніж при резекції ободової кишки. Частота виникнення даного ускладнення має поліетіологічну природу та залежить від рівня та умов формування анастомозу. Дослідження у галузі колоректальної хірургії показують, що на користь неспроможності впливають не тільки локальні зміни в кишці, але й такі фактори, як переливання крові в післяопераційному періоді, показники за шкалою ASA більше 3, куріння, вживання алкоголю, пацієнти з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, атеросклерозом, низьким рівнем загального білка, підвищеним індексом маси тіла, вік, стать (неспроможність швів анастомозу частіше трапляється в осіб чоловічої статі), стадія раку товстої кишки, вживання стероїдних препаратів, отримання неад'ювантної хіміопротерапевтичної терапії, при серцево-легеневій недостатності та недостатності паренхіматозних органів [7].

Проведений ретроспективний аналіз даних канцер-реєстру Голландії (Bakker et al.) вивчав різноманітні фактори у 15667 пацієнтів, які могли б впливати на розвиток неспроможності анастомозу після хірургічного лікування раку ободової кишки. До цих факторів включали: дані пацієнта (стать, вік, індекс маси тіла, шкала ASA, попередні хірургічні втручання на черевній порожнині), дані пухлини (ускладнення, стадія, локалізація раку), дані лікування (формування стоми, об'єм резекції, ургентне чи планове втручання, розширені резекції) та дані закладів охорони здоров'я (частота лікування пацієнтів із раком ободової кишки на рік). При цьому неспроможність швів анастомозу спостерігалась у 7,5% (1,176 пацієнтів) випадків, а фактори ризику включали в



себе ускладнення раку ободової кишки (перфорація та обструкція), резекції суміжних органів, об'єм операції (найбільше при резекції поперечно-ободової кишки, лівобічної геміколектомії), оперативне втручання в ургентних умовах. Смертність після неспроможності анастомозу склала 16,4%, при цьому фактори ризику включали в себе старший вік, високий рівень за класифікацією ASA та ургентні оперативні втручання [6].

Нещодавно були проведені дослідження факторів ризику для лапароскопічної колоректальної хірургії, визначаючи індекс маси тіла, відстань пухлини від анального краю, глибину інвазії пухлини та вихід тазу як незалежні фактори збільшення оперативного часу та захворюваності після загальної лапароскопічної мезоректумектомії. Крім того, пацієнти класів III та IV за шкалою ASA та триваліший час операції є факторами ризику розвитку неспроможності анастомозу після лапароскопічної колоректальної хірургії [11].

Kragup із співавторами у проспективному мультицентровому дослідженні у Данії, яке включало 9333 пацієнтів після резекцій ободової кишки з приводу раку, вказали лівобічну геміколектомію і резекцію сигмовидної кишки, високий рівень за шкалою ASA, інтраопераційну крововтрату, переливання крові, лапароскопічний доступ та чоловічу стать як незалежні статистично значимі фактори ризику неспроможності товстокишкового анастомозу. При цьому неспроможність анастомозу спостерігалась у 6,4% пацієнтів [12].

У ретроспективному аналізі лікування 36929 пацієнтів Sparreboom et al. вказує такі предиктори неспроможності колоректального анастомозу, як чоловіча стать, індекс маси тіла, ургентне оперативне втручання, передопераційна променева терапія, розширені резекції через поширеність пухлинного процесу, відсутність превентивної ілеостоми [13].

Техніка створення колоректального анастомозу звичайно залежить від досвіду хірурга і, в значній мірі, заснована на суб'єктивних перевагах хірурга. Однак щоб отримати адекватний анастомоз на товстій кишці і мінімізувати ризик його неспроможності, деякі основні хірургічні принципи повинні бути все таки враховані. По-перше, техніка, яка використовується для створення анастомозу повинна забезпечувати адекватне співставлення. По-друге, технічні прийоми створення анастомозу повинні забезпечувати адекват-

ний кровотік в зоні анастомозу, як для проксимальної, так і для дистальної його ділянки. Нарешті, анастомоз повинен бути сформований без натягу. Велике дослідження було проведено протягом минулого десятиліття з метою вибору кращого варіанту техніки формування кишкового анастомозу. Кишковий анастомоз, як відомо, може створюватись різними методами, включаючи однорядний або дворядний шов, вузловий або безперервний, з використанням біодеградуємого або нерозсмоктуючого шовного матеріалу, застосування зшиваючих степлерів. До сьогоднішнього дня не визначено будь-якого єдиного варіанта техніки, або виду накладання шва, які б більшою мірою, ніж інші дозволяли запобігати неспроможності анастомозу, тобто жорстких доказів переваги одного єдиного методу поки немає [14].

Мінімізація натягу у ділянці анастомозу залишається одним з основних питань шлунково-кишкового анастомозу. Хоча багато авторів коментували важливість цього фактора у створенні анастомозів, небагатьом дослідженням вдалося встановити кореляцію між збільшенням натягу та показниками неспроможності анастомозу. Гіпотетичне значення будь-якого натягу на анастомозі полягає в тому, що воно може створити дефект у лінії ручних або степлерних швів, потенційно посилене ішемією, вторинним поздовжнім розтягуванням кишки [15].

Вплив променевої терапії найбільш широко вивчався в хірургії раку прямої кишки. Недавній мета-аналіз повідомив про збільшення ймовірності неспроможності анастомозів у пацієнтів, які передопераційно проходили променево-терапію. Однак вважається, що цей ефект пов'язаний із терміном операції, причому підвищені ризики виникають у перші три тижні після завершення променевої терапії [16].

У нещодавній публікації Espin et al., незважаючи на добре розроблений мультицентровий аналіз, авторам не вдалося продемонструвати прогностичний ефект неспроможності анастомозу на різні результати післяопераційного виживання у 1181 пацієнта після передньої резекції при раку прямої кишки [17].

Також значна роль у виникненні неспроможності анастомозу належить внутрішньокишковій гіпертензії (ВКГ), яка виникає в результаті порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту у після-



операційному періоді. ВКГ призводить до локального порушення капілярного кровотоку, зміни взаємодій симпатичної і парасимпатичної іннервації, гіпоксії слизової оболонки стінки кишки [18, 19]. При цьому спірним залишається питання трансанального дренивання зони анастомозу у післяопераційному періоді, оскільки у багатьох дослідженнях не було достовірно доведено ефективність даного методу [19]. Але варто виділити 3 дослідження, в яких ефективність трансанального дренажу щодо зниження частоти неспроможності колоректального анастомозу була достовірно доведена. У всіх цих дослідженнях порівнювалися групи пацієнтів із проведенням дренажної трубки вище зони анастомозу і без неї після хірургічного лікування раку прямої кишки. У рандомізоване проспективне дослідження Xiao et al. [20] увійшло 398 оперованих пацієнтів із раком прямої кишки, при цьому 188 з них трансанально встановлена декомпресійна трубка. Неспроможність анастомозу в даній групі пацієнтів виникла у 7 (3,7%) і у 17 (9,3%) – у контрольній ($p = 0,028$). У двох інших ретроспективних порівняльних дослідженнях Nishigori et al. [21] і Hidaka et al. [22] частота неспроможності анастомозу склала 2,7% і 4,2%, при цьому в контрольній групі – 15,7% ($p = 0,04$) і 13,8% ($p < 0,05$), відповідно.

Цінність механічної підготовки кишки перед операціями на ободовій кишці є спірним питанням; за допомогою механічної підготовки кишечника прагнуть очистити кишку від кишкового вмісту, знизити бактеріальне навантаження і зменшити ризик післяопераційних ускладнень, у першу чергу, неспроможності анастомозу. Більшість хірургів розглядає механічну підготовку кишки передумовою попередження післяопераційних ускладнень. Огляд декількох досліджень, проведений Güenaga та співавторами, показав такі результати у 5805 пацієнтів: неспроможність анастомозу при низькій передній резекції прямої кишки у пацієнтів після механічної підготовки кишки складала 8,8%, без підготовки – 10,3%; при резекції ободової кишки неспроможність анастомозу складала 3% хворих з підготовкою товстої кишки, а без підготовки – 3,5% [23].

Концепція того, що місцеві антибіотики можуть зменшити ризики порушення загоєння анастомозу, навіть коли ділянка анастомозу є явно ішемічною, була продемонстрована в низці досліджень понад 40 років тому. Зовсім

недавно два великі огляди Національної програми поліпшення хірургічної якості у США (NSQIP) виявили зниження шансів розвитку неспроможності анастомозу майже на 50% при комбінованому застосуванні механічної очистки кишечника та пероральних антибіотиків у пацієнтів із резекціями товстої кишки, що також виявилось у зменшенні показників поверхневих інфекцій хірургічної рани та 30-денної післяопераційної смертності [24, 25].

Важливим фактором зниження частоти неспроможності низьких колоректальних анастомозів і частоти післяопераційних ускладнень у цілому є зниження інтраопераційної крововтрати. Багатьма авторами зазначено необхідність виділення прямої кишки у межах фасціальних футлярів, доведено достовірне зниження інтраопераційної крововтрати при загальній мезоректумектомії у порівнянні зі сліпим виділенням прямої кишки [26].

Окремо обговорюється питання про необхідність дренивання черевної порожнини після формування товстокишкових анастомозів. Більшість авторів доходять висновку, що встановлення дренажу при формуванні товсто-товстокишкового анастомозу не знижує частоти його неспроможності і малоефективна з точки зору ранньої діагностики цього ускладнення, маючи чутливість в межах 5%. Крім того, відмова від встановлення дренажу в черевну порожнину після формування анастомозу не збільшувала рівень післяопераційної летальності [27].

Однак при формуванні низького колоректального або колоанального анастомозу, думки про необхідність дренивання порожнини таза розходяться. Поряд із думкою про низьку ефективність дренажу порожнини таза як способу профілактики неспроможності колоректального анастомозу [28] опубліковані роботи, де у пацієнтів з дрениванням порожнини тазу частота неспроможності анастомозу була нижчою, ніж у контрольній групі, де дренаж не було встановлено, а відсутність дренивання тазу визначається як незалежний фактор неспроможності анастомозу. Такий ефект автори пов'язують з ефективною евакуацією виділень, що накопичуються в порожнині малого тазу. У зв'язку з суперечливими даними про ефективність дренивання черевної порожнини при накладенні колоректального анастомозу, на сьогоднішній день вирішення питання про ви-



користання цього методу є прерогативою оперуючого хірурга [29].

Дискутабельним залишається питання про необхідність застосування для зміцнення лінії швів анастомозу матеріалів на основі фібрин-колагенових композицій. Запропоновані для застосування рідкі фібринові композиції, що дозволяють рівномірно розподілити препарат по поверхні анастомозу і заповнити дефекти кишкової стінки на місцях уколів голки [30].

Історія резекцій прямої кишки налічує велику кількість внутрішньопроектних пристроїв, призначених для захисту лінії анастомозу, починаючи від простих дренажних і деконпресійних трубок і закінчуючи біодеградуєчими захисними плівками C-seal. Morks зі співавторами проведено детальний аналіз публікацій, присвячених застосуванню пристроїв для захисту лінії анастомозу, в результаті якого був зроблений висновок про недостатню доказову базу ефективності пропонованих методів лікування. Незважаючи на те, що ряд пропозицій розцінений як перспективний, відсутність рандомізованих досліджень їх ефективності допускає можливість некоректного трактування отриманих результатів лікування [31].

При накладенні низьких і ультранизких колоректальних анастомозів, методом вибору профілактики важких ускладнень внаслідок розвитку неспроможності анастомозу є накладення превентивної ілеостоми. Ілеостома сама по собі не знижує частоти розвитку неспроможності, але зменшує тяжкість запальних змін, що розвиваються, створює передумови для більш широкого застосування консервативної терапії [26]. Однак слід враховувати, що накладення ілеостоми, а також наступні заходи, пов'язані з її ліквідацією, так само супроводжуються можливим ризиком розвитку ускладнень [32].

Висновки

Однією з основних причин смертності при хірургічному лікуванні захворювань товстої кишки є неспроможність анастомозу, яка залежить, в першу чергу, від способу його формування, внутрішньокишкової гіпертензії, доопераційної підготовки товстої кишки, вибору об'єму операції, відстані анастомозу від анального кільця, морбідності пацієнта, супутніх захворювань, які ускладнюють перебіг основного.

ЛІТЕРАТУРА

1. Михайлович Ю. Й. Колоректальний скринінг як консенсусне вирішення проблеми місцевопоширеного раку товстої та прямої кишки в Україні. Дискусії і питання / Ю.Й. Михайлович, В.В. Звірич, О.О. Колеснік // *Клиническая онкология*. 2017. №4. С. 13–18.
2. Siegel R. L. Colorectal cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, S.A. Fedewa et al. // *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017. Vol. 67, № 3. P. 177–193.
3. Очерки хирургии рака толстой кишки. Белый В. Я., Русин В. И., Фомин П. Д., Цема Е.В., Чобей С.М. Ужгород: Карпати, 2020. 252с.
4. Матвійчук Б. О. Актуальні проблеми невідкладної хірургії колоректального раку / Б.О. Матвійчук, О.Б. Матвійчук, М.Т. Фецич // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2015. №2. С. 20–23.
5. Очерки хирургии острой кишечной непроходимости. Белый В. Я., Русин В. И., Фомин П. Д., Жовтоножко А.И. Ужгород: Карпати, 2019. 284с.
6. Bakker I. S. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit / I.S. Bakker, I. Grossmann, D. Henneman et al. // *British Journal of Surgery*. 2014. Vol. 101, № 4. P. 424–432.
7. Shogan B. D. Do we really know why colorectal anastomoses leak? / B.D. Shogan, E.M. Carlisle, J.C. Alverdy et al. // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013. Vol. 17, № 9. P. 1698–1707.
8. Halawani H. M. Colorectal anastomotic leaks: a brief review of current literature / H.M. Halawani, W. Faraj, G. Houry et al. // *World Journal of Colorectal Surgery*. 2015. Vol. 4, № 4. P. 4.
9. Biondo S. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes / S. Biondo, E. Kreisler, M. Millan et al. // *Archives of Surgery*. 2010. Vol. 145, № 1. P. 79–86.
10. Asteria C. R. Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery / C.R. Asteria, G. Gagliardi, S. Pucciarelli et al. // *Techniques in coloproctology*. 2008. Vol. 12, № 2. P. 103–110.



11. Akiyoshi T. Factors affecting the difficulty of laparoscopic total mesorectal excision with double stapling technique anastomosis for low rectal cancer / T. Akiyoshi, H. Kuroyanagi, M. Oya et al. // *Surgery*. 2009. Vol. 146, № 3. P. 483–489.
12. Krarup P.-M. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery / P.-M. Krarup, L.N. Jorgensen, A.H. Andreasen et al. // *Colorectal Disease*. 2012. Vol. 14, №10. P. 661–667.
13. Sparreboom C. L. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit / C.L. Sparreboom, J.T. van Groningen, H.F. Lingsma et al. // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2018. Vol. 61, № 11. P. 1258–1266.
14. Черданцев Д. В. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д.В. Черданцев, А.А. Поздняков, В.В Шпак и др. // *Колопроктология*. 2015. №4. С. 57–64.
15. Wu X. The impact of mesenteric tension on pouch outcome and quality of life in patients undergoing restorative proctocolectomy / X. Wu, H.T. Kirat, X. Xhaja et al. // *Colorectal Disease*. 2014. Vol. 16, № 12. P. 986–994.
16. Pommergaard H. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Pommergaard, B. Gessler, J. Burcharth et al. // *Colorectal Disease*. 2014. Vol. 16, № 9. P. 662–671.
17. Espín E. Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery / E. Espín, M.A. Ciga, M. Pera et al. // *British Journal of Surgery*. 2015. Vol. 102, №4. P. 416–422.
18. Русин В. І. Внутрішньокишковий тиск при реконструктивно-відновних операціях у стомованих хворих / В.І. Русин, С.М. Чобей, О.О. Дутко // *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2020. № 1. С. 65–70.
19. Алексеев М. В. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шельгин, Е.Г. Рыбаков // *Колопроктология*. 2015. № 4. С. 46–56.
20. Xiao L. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study / L. Xiao, W. Zhang, P. Jiang et al. // *World journal of surgery*. 2011. Vol. 35, №6. P. 1367.
21. Nishigori H. Effectiveness of a transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery / H. Nishigori, M. Ito, Y. Nishizawa // *World journal of surgery*. 2014. Vol. 38, № 7. P. 1843–1851.
22. Hidaka E. Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution / E. Hidaka, F. Ishida, S. Mukai et al. // *Surgical endoscopy*. 2015. Vol. 29, № 4. P. 863–867.
23. Güenaga K. F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery / K.F. Güenaga, D. Matos, Wille-Jørgensen // *Cochrane database of systematic reviews*. 2011. № 9.
24. Scarborough J. E. Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection / J.E. Scarborough, C.R. Mantyh, Z. Sun et al. // *Annals of surgery*. 2015. Vol. 262, № 2. P. 331–337.
25. Kiran R. P. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery / R.P. Kiran, A.C.A. Murray, C. Chiuzan et al. // *Annals of surgery*. 2015. Vol. 262, № 3. P. 416–425.
26. Половинкин В. В. Продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря при тотальной мезоректумэктомии / В.В. Половинкин, А.В. Волков, А.А. Халафян // *Сибирское медицинское обозрение*. 2013. № 2. С. 54–59.
27. Tsujinaka S. Drain vs no drain after colorectal surgery / S. Tsujinaka, F. Konishi // *Indian journal of surgical oncology*. 2011. Vol. 2, №1. P. 3–8.
28. Попов Д. Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки / Д.Е. Попов // *Колопроктология*. 2014. №2(48). С. 48–56.
29. Akiyoshi T. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer / T. Akiyoshi, M. Ueno, Y. Fukunaga et al. // *The American journal of surgery*. 2011. Vol. 202, № 3. P. 259–264.
30. Бордаков В. Н. Экспериментальное изучение эффективности лекарственного средства “Фибриностаг М” / В.Н. Бордаков, М.В. Доронин, П.В. Бордаков // *Военная медицина*. 2013. №4(29). С. 29–32.



31. Morks A. N. Can intraluminal devices prevent or reduce colorectal anastomotic leakage: a review / A.N. Morks, K. Havenga, R.J. Ploeg // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011. Vol. 17, № 40. P. 4461–4469.
32. Seo S. I. The role of diverting stoma after an ultra-low anterior resection for rectal cancer / S.I. Seo, C.S. Yu, G.S. Kim et al. // *Annals of coloproctology*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 66–71.

REFERENCES

1. Mykhailovych, Yu.I., Zvirych, V.V., Kolesnik, O.O. (2017). Kolorektalni skrynih yak konsensusne vyrishennia problemy mistsevo-poshyrenoho raku tovstoi ta priamoj kysky v Ukraini. Diskusii i pytannia [Colorectal screening as a consensus solution to the problem of local-spreaded colon and rectal cancer in Ukraine. Discussions and questions] // *Klynycheskaia onkologhiya – Clinical oncology*, 4, 13–18 [in Ukrainian].
2. Siegel R.L, Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., et al. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *A Cancer journal for clinicians*, 67(3), 177–193.
3. Belyj, V.Ja., Rusin, V.I., Fomin, P.D., Cema, E.V., Chobej, S.M. (2020). Ocherki hirurgii raka tolstoj kishki [Colon cancer surgery essays]. Uzhgorod, Ukraina: Karpaty [in Russian].
4. Matviichuk, B.O., Matviichuk, O.B., Fetsych, M.T. (2015). Aktualni problemy nevidkladnoi khirurgii kolorektalnogo raku [Actual questions of emergent colorectal cancer surgery]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ia. Kovalchuka – Hospital surgery. Journal named after L.Ia. Kovalchuk*, 2, 20–23 [in Ukrainian].
5. Belyiy, V.Ya., Rusin, V.I., Fomin, P.D., Zhovtonozhko, A.I. (2019). Ocherki hirurgii ostroy kishechnoy neprohodimosti [Acute bowel obstruction essays]. Uzhgorod, UkraYina: Karpati [in Russian].
6. Bakker I.S., Grossmann I., Henneman D., Havenga K., Wiggers T. (2014). Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit // *British Journal of Surgery*, 101(4), 424–432.
7. Shogan B.D., Carlisle E.M., Alverdy J.C., Umanskiy K. (2013). Do we really know why colorectal anastomoses leak? // *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 17(9), 1698–1707.
8. Halawani H.M., Faraj W., Khoury G., Khalifeh F., Deeba S. (2015). Colorectal anastomotic leaks: a brief review of current literature // *World Journal of Colorectal Surgery*, 4(4), 4.
9. Biondo S., Kreisler E., Millan M., Fracalvieri D., Golda T., Frago R., et al. (2011). Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Archives of Surgery*, 145(1), 79–86.
10. Asteria C.R., Gagliardi G., Pucciarelli S., Romano G., Infantino A., La Torre F., et al. (2008). Anastomotic leaks after anterior resection for mid and low rectal cancer: survey of the Italian Society of Colorectal Surgery // *Techniques in coloproctology*, 12(2), 103–110.
11. Akiyoshi T., Kuroyanagi H., Oya M., Konishi T., Fukuda M., Fujimoto Y., et al. (2009). Factors affecting the difficulty of laparoscopic total mesorectal excision with double stapling technique anastomosis for low rectal cancer // *Surgery*, 146(3), 483–489.
12. Krarup P.-M., Jorgensen L.N., Andreasen A.H., Harling H. (2012). A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery // *Colorectal Disease*, 14(10), 661–667.
13. Sparreboom C.L., van Groningen J.T., Lingsma H.F., Wouters M.W.J.M., Menon A.G., Kleinrensink G.-J., et al. (2018) // *Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. Diseases of the Colon & Rectum*, 61(11), 1258–1266.
14. Cherdantsev, D.V., Pozdnyakov, A.A., Shpak, V.V., Ryabkov, Yu.V., Popov, A.E. (2015). Nesostoyatelnost kolorektalnogo anastomoza. Sovremennoe sostoyanie problemyi (obzor literaturyi) [Colorectal anastomotic leakage. Current state of problem (literature review)]. *Koloproktologiya – Coloproctology*, 4, 57–64 [in Russian].
15. Wu X., Kirat H.T., Khaja X., Hammel J.P., Kiran R.P., Church J.M. (2014). The impact of mesenteric tension on pouch outcome and quality of life in patients undergoing restorative proctocolectomy. *Colorectal Disease*, 16(12), 986–994.
16. Pommergaard H., Gessler B., Burcharth J., Angenete E., Haglund E., Rosenberg J. (2014). Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Disease*, 16(9), 662–671.
17. Espín E., Ciga M.A., Pera M., Ortiz H., Project S.R.C., Lujan J., et al. (2015). Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *British Journal of Surgery*, 102(4), 416–422.
18. Rusyn, V.I., Chobei, S.M., Dutko, O.O. (2020). Vnutrishnokyskovyi tysk pry rekonstruktyvno-vidnovnykh operatsiakh u stomovanykh khvorykh [Intracolonic pressure at reconstructive opera-



- tions in ostomy patients]. *Shpytalna khirurgiia. Zhurnal imeni L.Ia. Kovalchuka – Hospital surgery. Journal named after L.Ia. Kovalchuk*, 1, 65–70.
19. Alekseev, M.V., Shelyigin, Yu.A., Ryibakov, E.G. (2015). Metodyi profilaktiki nesostoyatelnosti kolorektalnogo anastomoza (obzor literatury) [Methods of colorectal anastomotic leakage prophylaxis (literature review)]. *Koloproktologiya – Coloproctology*, 4, 46–56.
 20. Xiao L., Zhang W., Jiang P., Bu X., Yan Q., Li H., et al. (2011). Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study. *World journal of surgery*, 35(6), 1367.
 21. Nishigori H., Ito M., Nishizawa Y., Nishizawa Y., Kobayashi A., Sugito M., et al. (2014). Effectiveness of a transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *World journal of surgery*, 38(7), 1843–1851.
 22. Hidaka E., Ishida F., Mukai S., Nakahara K., Takayanagi D., Maeda .C, et al. (2015). Efficacy of transanal tube for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection for rectal cancers: a retrospective cohort study in a single institution. *Surgical endoscopy*, 29(4), 863–867.
 23. Güenaga K.F., Matos D., Wille-Jørgensen P. (2011). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane database of systematic reviews*, 9.
 24. Scarborough J.E., Mantyh C.R., Sun Z., Migaly J. (2015). Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection. *Annals of surgery*, 262(2), 331–337.
 25. Kiran R.P., Murray A.C.A., Chiuzan C., Estrada D., Forde K. (2015). Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Annals of surgery*, 262(3), 416–425.
 26. Polovinkin, V.V., Volkov, A.V., Halafyan, A.A. (2013). Prodolzhitel'nost operatsii i intraoperatsionnaya krovopoterya pri totalnoy mezorektumektomii [Duration of operation and intraoperative blood loss in total mesorectumectomy]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 2, 54–59 [in Russian].
 27. Tsujinaka S, Konishi F. (2011). Drain vs no drain after colorectal surgery. *Indian journal of surgical oncology*, 2(1), 3–8.
 28. Popov, D.E. (2014). Faktory riska nesostoyatelnosti kolorektalnykh anastomozov u bolnykh rakom pryamoy kishki [Risk factors of colorectal anastomotic leakage in patients with rectal cancer]. *Koloproktologiya – Coloproctology*, 2(48), 48–56 [in Russian].
 29. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, et al. (2011). Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *The American journal of surgery*, 202(3), 259–264.
 30. Бордаков, В.Н., Доронин, М.В., Бордаков, П.В. (2013). Экспериментальное изучение эффективности лекарственного средства «Фибриноста М» [Experimental study of the effectiveness of the «Fibrinostat M»]. *Военная медицина – Military medicine*, 4(29), 29–32 [in Russian].
 31. Morks A.N., Havenga K., Ploeg R.J. (2011). Can intraluminal devices prevent or reduce colorectal anastomotic leakage: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 17(40), 4461–4469.
 32. Seo S.I., Yu C.S., Kim G.S., Lee J.L., Yoon Y.S., Kim C.W., et al. (2013). The role of diverting stoma after an ultra-low anterior resection for rectal cancer. *Annals of coloproctology*, 29(2), 66–71.

Отримано 30.03.2021р.



УДК 378.147:811.111

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.25-39

ВНУТРІШНЬОЧИСЛОВЕ РОЗРЯДНО-ІЄРАРХІЧНЕ УПОРЯДКУВАННЯ ПРОТОСИМПТОМІВ ТА ЇХ КОМПЛЕКСНИХ КОМПОНЕНТІВ У 'НЕВЕРБАЛЬНОМУ' ДІАГНОЗІ

Торохтін О.М.

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

Резюме. *Вступ.* Ретельний облік проявів клінічного стану необхідний для визначення як динаміки сили, так і якості коригуючих чинників. Досліджувані клінічні явища/ознаки мають піддаватися дезінтеграції-декомпозиції на елементи, придатні для моделювання та математичного аналізу. Останнє потребує застосування чіткої аксіоматики. У таких випадках використовується бієктивне відображення біологічних об'єктів у математичні множини. Усі біологічні процеси залежать від функції реакційно-квазііндиферентних сполук/структур, що описуються комплексними числами, які слід розглядати як протосимптоми. Усі клінічні ознаки, як і параметри юкстарекційних умов, можуть бути об'єднані у невербальному діагнозі.

Мета дослідження: формування методології складання невербального (позавербального) 'двійкового' діагнозу, заснованого на ієрархії протосимптомів; схематичне відображення в тороїдальних координатах функціональної активності реакційно-квазііндиферентних сполук/структур [заснований на просторових φ та ψ кутах Ramachandran].

Матеріали та методи: клінічні данні; алгоритм дезінтеграції/декомпозиції клінічних ознак (заснований на логічній оцінці функцій відображених симптомами); вербальний аналіз 'нечітких' множин; логіко-ієрархічне упорядкування протосимптомів; складання невербального 'двійкового' діагнозу; тороїдальні криволінійні координатні системи.

Результати досліджень. Враховуючи 'слабо-метричність' та метрично-маловиразність клінічних ознак 'невербальний' діагноз слід розглядати як засіб ретельного опису клінічного стану. Функції реакційно-квазііндиферентних сполук/структур повно описуються комплексними (гіперкомплексними) числами, а отже, слід залучити ефективні засоби відображення множин. Тороїдальні координатні простори ефективні як для формування невербального діагнозу, так і для відображення умов юкстарекційних середовищ, у яких функціонування реакційно-квазііндиферентних сполук/структур відбувається.

Висновки. Невербальний діагноз, сформований із протосимптомів – дезінтегрованих/декомпонованих клінічних ознак: симптомів, – відображений в тороїдальних координатних структурах, є оптимальним відображенням реального функціонування біологічних об'єктів описаного емпіричними характеристиками, застосовуючи і комплексними числами.

Ключові слова: протосимптоми, числово-виражений невербальний ('бінарний') діагноз, ранжування клінічних ознак, принципи відображення параметрів реакційно-квазііндиферентних сполук/структур.

Protosymptoms' intranumber hierarchi-range ordering imaginary components and its complex numbers components' in 'nonverbal' diagnosis forming

Torokhtin A.M.

Abstract. Introduction. Optimal force direction of patients' status correction always determined by thorough clinical signs' depiction/evaluation. The observed clinical events/signs are to be decomposed/disintegrated into modellable elements and/or in suitable form for mathematic analyze. Precise axiomatic to be used in such cases. Biological objects mapping into/onto mathematical sets by mean of bijection to be applied. Mostly all biological processes are dominantly dependent on reaction-quasiindifferent compounds'/structures' functions that can be depicted by complex numbers and are to be considered as protosymptoms. All clinical signs as well as all juxta-reaction conditions in nonverbal diagnosis can be constructively organized.



Goal. Hierarchically dependent protosymptoms ordering in nonverbal (wordless) 'number-expressed' ('binary') diagnosis methodology forming; reaction-quasi-indifferent compounds'/structures' functional activity (determined by spatial angles [Ramachandran's φ and ψ]) on toroidal coordinates schematic depiction.

Material and methods. clinical data; clinical symptoms signs disintegration/decomposition algorithm (based on a logical assessment of the symptom composition function); 'fuzzy' sets verbal analyse; logical-hierarchical ordering of protosymptoms; nonverbal 'binary' diagnosis composition; toroidal curvilinear coordinate systems mapping.

Research results. As traditional clinical symptoms are 'metric-weak' and empirically-indistinct signs the 'nonverbal' diagnosis form implemented as thorough depiction of clinical status. Reaction-quasiindifferent compounds/structures functions are well presented by complex (hypercomplex) numbers, hence, effective mapping of clinical status signs must be applied. The toroid coordinate space is both useful in nonverbal diagnosis forming as well as in juxtareaction media conditions depiction where reaction-quasiindifferent compounds/structures activity function is being implemented.

Conclusions. The nonverbal diagnosis formed of protosymptoms – that is of desintegrated/decomposed clinical signs: symptoms – being mapped in toroid coordinate structure is an optimal depiction of biological objects' real function including parameters expressed by empirical characteristics even using complex numbers.

Key words: protosymptoms, number-expressed nonverbal ('binary') diagnosis, clinical signs ranging, reaction-quasiindifferent compounds'/structures' parameters mapping principals.

Вступ

Ефективність лікувально-оздоровчих заходів, як і їх оцінка, є проблемою, що невідступно супроводжує медицину як наукову галузь, зумовлюючи пошук шляхів вдосконалення як терапевтичних методів, так і проспективного прогнозування результату їх застосування. Попри те, виключно аналіз реального здобутку є основою подальшої апроксимації оптимальності застосування засобу, якщо не в конкретному випадку, то обов'язково в узагальненому досвіді. Оцінити результат, із практичних міркувань, не складно: слід лише відмітити ознаки, що змінилися, з'ясувати ступінь змін та встановити об'єктивно-суб'єктивну думку стосовно цих зрушень, як пацієнта, так і експерта.

Однак саме оцінка стану біологічного об'єкта не є простим завданням, як це вважають тривіальні спостерігачі: позаяк частина ознак є функціонально-суб'єктивною, як і сама суб'єктивність оцінки, а отже – і загальна оцінка результату: двічі суб'єктивна (лікарем з одного боку, і пацієнтом – з іншого). Компромісом слід визнати використання виключно об'єктивних критеріїв, котрі теж, до певної міри, метрично відносні, однак завдяки розвитку технічних діагностичних засобів – певна їх частина 'переведена' у розряд чітко вимірних. Але навіть такий підхід не усуває усі проблемні питання: зокрема, основне – необхідність однозначної категоризації об'єкта спостереження у сенсі того: *що, власне, оцінюється* (оцінка динаміки *якої* патології, та вплив *яких* засобів з'ясовується). Категоризація повністю заснована на однозначності діагнозу пацієнта так само, як і формаліза-

ція конкретно-наявної нозологічної одиниці (власне, чітке відмежування однієї патології від іншої, від її ускладнень, від супутньої, від поєднаної, від атипової, від латентної, від рецидивуючої тощо), що не завжди досягне відповідно до наявних семантично-вербальних критеріїв-засновків. Сприятливим у цьому аспекті є прийняття чітко узгоджених номенклатур і класифікацій, однак і вони не гарантують однозначність розмежування. Розв'язком у цій сфері слід визнати використання **цифрового нетермінологічного/невербального** опису-висновка, який, на відміну від традиційного словесно-номенклатурного, по-перше, є числово однозначним і абсолютно індивідуальним; по-друге, вичерпно охоплює усі наявні/виявлені клінічні ознаки конкретного пацієнта/обстежуваного; по-третє, у повному обсязі придатний реєстрації засобами накопичення інформації; по-четверте, придатний для обробки довільним програмним забезпеченням; по-п'яте, представляє біологічний об'єкт як клас вимірних математичних об'єктів-елементів; по-шосте, не обмежений номенклатурно-лінгвістичним та вербально-семантичним упорядкуванням. Саме останнє є багатообіцяючою властивістю в формуванні та структуризації медичної інформації. 'Переведення'/ 'трансформування' [котре математично є: 'відображенням', рос. 'отражением', англ. 'mapping'] даних метричних даних функціонального стану пацієнта в упорядковні елементи множини n -вимірного простору клінічних подій, що за своєю суттю є проста процедура, досяжна на будь-якому рівні впровадження протосимптоматичної декомпозиції/дезінтеграції діагнос-



тичних ознак. У цьому аспекті слід пояснити сам термін: 'невербальний' (що фактично є те саме, що: 'позавербальний', 'цифровий', 'бінарний', 'двійковий') діагноз. Термін виключає використання 'традиційних' лінгвістично-семантичних компонентів у формуванні/формулюванні заключення про клінічний стан обстежуваного, так само як і відкриває сутність отриманого результату – вичерпно метрично відображує-описує клінічний стан досліджуваного об'єкта – повністю виражаючи його 'мовою' ('бінарного', 'двійкового') числа. Зауважимо необхідне включення 'метричного' компонента: вектора фактичних емпіричних характеристик. Зазначимо, що саме використання числових характеристик, у відображенні клінічних проявів, дозволяє дійти до 'абсолютного' розв'язку не тільки у діагностично-описовій, але і стратегічно-терапевтично-оздоровчій задачі (у встановленні метричних характеристик необхідних засобів корекції: характеру, сили, тривалості дії терапевтичного агента). Фактично це є метрично-числова оцінка клінічного стану пацієнта – незалежна емпірична величина, котра є певною математичною множиною і може характеризуватись як група, кільце або навіть поле. Ця характеристика не тільки відображає клінічну картину числовою структурою як діагнозом-заклученням, але і створює умови для виконання певних математичних операцій, сприяючи безпосередньо чисельному розв'язанню задач, як оцінки стану, так і визначенню оптимального лікування. Таким чином встановлюватимуть і 'винуватців' патологічного явища, виявляючи принципіві складові – фактичні причини зрушення нормального перебігу життєзабезпечуючих процесів, а такими слід вважати/визнати порушення функціонування реакційно-квазіідиферентних сполук/структур (РКІС) [1, 2, 3]. Не вдаючись до аналізу причин таких порушень дієздатності, що розглядаються як етіо-патогенетичні фактори, відзначимо, що саме змінена функціональна активність РКІС являє першопричину – 'джерело': як зрушень, так і об'єктивних ознак, будь-якого прояву існування біологічної системи. Аксиоматика аналітичної медицини [2, 3] визначає, зокрема, і складові елементи функціональної дієздатності РКІС, котрі зумовлені їх конформаційною структурою. Опис-реєстрація цих функціональних характеристик, задля повноти та нерозривності відображення, вико-

ристовує комплексні числа (що є нетривіальним у вивченні та описі біологічних об'єктів). Уявні складові компоненти здатні повною мірою відображати взаємопов'язані процеси-елементи механізму (фазні стани активності) на усіх етапах функціонування. Фазність функціонування РКІС (тобто множина динамічно-етапних характеристик функціональної активності сполук цього класу) потребує залучення і відповідних описово-відображуючих засобів, котрими вичерпно виступають – гіперкомплексні числа (кватерніони). Просторовий опис конформаційної структури РКІС, для можливості здійснення оцінки їх активності – попри секвенційно-амінокислотний склад – має відображати емпіричні величини усіх парапептидних двогранних (dihegral) ϕ та ψ кутів – запропонованих Рамачандран (Ramachandran^{1922.10.08-2001.04.07} Gopalamudram Narayan). Одразу зазначимо, що уявні компоненти гіперкомплексних чисел математично упорядковані за їх формально-просторовим визначенням, а їх систематизація співставна із функціональною активністю РКІС, а отже, опосередковано, із клінічними станами. Останнє при складанні числового діагнозу потребує певного дотримання упорядкованості 'ієрархічних заємин' протосимптомів, – позаяк їх зв'язок також ґрунтується на функціональній взаємопідпорядкованості. У цьому аспекті постає зовнішньо проста задача: систематизувати звичайні симптоми за їх патофізіологічно-функціональною важливістю щодо пріоритетності процесів. Така систематизація до певної міри відносна і, по суті, являє собою задачу 'ранжування' протосимптоматичних ознак за їх важливістю щодо процесів життєорганізації та життєпідтримання. Віднайдення рангової ієрархізації протосимптомів розв'язує біологічні проблеми як задачі математичного 'оперування'.

Використання невербального, 'числово-вираженого' заключення про клінічний стан, виступає не тільки як необхідний підсумковий елемент у висновку щодо наявної функціональної спроможності біологічного об'єкта, представляючи метричний вираз його складових, але опосередковано визначає спрямованість, періодичність та інтенсивність необхідних терапевтичних впливів, які, будучи з'ясовані математичним супроводом-прогнозуванням, узагальнюються, як 'керуване лікування', і надають динамічну, вичерпну, смислово-однозначну інформацію про



функціональний стан об'єкта спостереження. Принципи логічного формування та використання невербальних діагнозів, представлених 'числом', викладені в аксіоматиці аналітичної медицини [2, 3, 4]. Методологічне співставлення протосимптомів – елементарних метрично-виражених явищ/подій клінічного стану, – з елементами математичних множин, – перевтілюють сутність і динаміку клінічних проявів у придатні для аналізу та розрахунків емпірично-вимірні категорії.

Мета дослідження

Вдосконалити методологію формування невербального 'числово-вираженого', 'бінарного'/'двійкового' діагнозу, структурувати групування протосимптомів, засноване на ієрархічно-ранговому підпорядкуванні та на загальній домінантно-пріоритетній важливості функціональних процесів – ґрунтуючи їх рангову 'позицію' на філогенетично-генезному і секвенційно-логічному підпорядкуванні; викласти принципи математично-коректного опису просторової конформації пептидів (кутів: φ та ψ), котрі визначають їх функціональний стан; запропонувати спосіб відображення комплексних чисел у криволінійних координатних системах – тороїдальних структурах [5].

Матеріали та методи

Дані досліджень клінічного стану; алгоритм дезінтеграції/декомпозиції клінічних симптомів (заснований на логічному аналізі функціонально-дієвого компенсаторно-патолофізіологічного складу ознаки – клініко-функціональної дієздатності); методологія систематизації недискретних процесів з нечіткою вербально-дискретною градацією [Lotfi Aliasker Zadeh, ^{1921.02.04-2017.09.06}]; аксіоматика аналітичної медицини; принципи логічно-ієрархічного упорядкування протосимптомів – клінічних та функціональних прото-ознак – у числовому 'бінарному' діагнозі

Результати досліджень

Прийнявши як базис аксіоматику аналітичної медицини [2, 3], згідно з якою усі процеси у біологічних системах підпорядковані функціональній активності РКІС, а їх якість та продуктивна активність розглядається як послідовність динамічних фаз компромісного (ентропо-орієнтованого) перерозподілу їх внутрішньомолекулярних атомарно-

енергетичних взаємоузгоджень, що, у свою чергу, визначають конформацію (просторову структуру їх молекул). Конформація як явище формується виключно у межах допустимих ротаційних діапазонів парапептидних кутів (φ та ψ). Емпірично-числова реєстрація просторової структури молекули (вичерпний опис конформації протеїна), можлива числовими побудовами, котра, нехай і опосередковано, але необхідно, відображає і клінічні прояви. Однією із таких числових структур, здатних повно реєструвати наявні ознаки є 'двійкова' ('бінарна') система. Вона розрядно-позиційно здатна відобразити навіть взаємопідпорядкованість явищ/процесів, описуючи їх однозначною структурою (базис котрої рівний двом), а отже: записується двома символами. Наявність ознаки, тобто 'істина присутності' явища/події – позначається '1' [одиницею], натомість – її відсутність – тобто 'фальш наявності' ознаки – відображають 'нулем' [0]. У такому сенсі протосимптоми являють собою ознаки – котрі: або наявні ('істинні'), або ж – відсутні ('хибні'). Однак реальні біологічні процеси зазвичай є складними явищами/подіями, тобто необхідно являють собою об'єднання певних підмножин елементарно-примітивних явищ/подій, композиційно менш складних. Такі 'композиційно менш складні' явища/події – можна розглядати, як об'єднання низки однозначних результатів. Їх однозначність залежить від рівня аналітичної абстракції досліджуваного явища/події. Саме на цих засадах і з цих засновків/міркувань здійснюється декомпозиція/дезінтеграція – фактично 'розклад' клінічних ознак до рівня однозначних результатів [рос. *исходов*; англ. *outcomes*] цих явищ/подій. Кількість декомпозиційних/дезінтеграційних 'кроків' (ступінь 'заглиблення' в сутність явища/події) залежить: як від складності розглядуваного явища, так і від достовірності однозначності оцінки отримуваних аналітичних складових. Декомпозиція/дезінтеграція оцінюється за однозначною 'наявністю' або ж 'відсутністю' складового елементарного результату, а також за 'податливістю' цього явища/події до її подальшого 'розщеплення' на ще 'більш прості' компоненти/складові. Інтактна ознака щодо її декомпозиції/дезінтеграції (тобто її нульова/пуста декомпозиція/дезінтеграція – або ж 'не-декомпонована'/'не-дезінтегрована' ознака, котра реально спостерігається у біологічного об'єкта) – являє собою 'нативний' клінічний симптом. Кожний крок



аналітичної диференціації, починаючи з першого акту 'декомпозиції'/'дезінтеграції', виявляє певні, аналітично диференційовані, складові симптому – спочатку: суб-симптоми, далі – суб-суб-симптоми, а в подальшому, – поглиблюючи 'аналіз' ['ана-' (порівну, навпіл), '-лізуєчи' (розкладаючи, розчленяючи) – логіко-структурно 'поділяючи' об'єкт/ознаку дослідження] – отримуємо: 'інтермедіальні протосимптоми', ще далі: 'пре-протосимптоми', потім 'протосимптоми' і, насамкінець, – 'абсолютні протосимптоми' – фінальні декомпозиційно-дезінтегровані елементи. Слід зауважити, що метою декомпозиції/'дезінтеграції' є отримання вимірних елементарних складових, котрі беруть участь у формуванні вихідного [рос. *исходного*] симптома. Така декомпозиція/дезінтеграція виявляє і демонструє усі наявні складові елементи будь-якої клінічної ознаки-симптому – ієрархічно складно-організованої, – відкриваючи 'атомарні', 'неділимі' – 'абсолютні протосимптоми' явища/події, що не піддаються подальшому логічному розмежуванню [у сенсі досяжності більш простих складових елементів (наявними сучасними засобами виявлення та 'аналізу' досліджуваної структури)]. Дезінтеграція/декомпозиція як процес ґрунтується на логічному клініко-патофізіологічному аналізі, котрий здійснюється і при встановленні звичайного/традиційного діагнозу, – однак за змістом, він є актом не інтеграції/композиції, а логічного 'розкладання', операції котрого орієнтовані у зворотному (щодо 'синтезу' вербального діагнозу) напрямку. При постановці традиційного клінічного діагнозу ('вербально-класифікаційно-номенклатурного' – опису стану термінологічно-градуїтованим заключенням-узагальненням), усі, об'єктивно-наявні, симптоми логічно-аддитивно об'єднуються у синдроми або синдромокомплекси, структурно складаючи/вибудовуючи абстрактну ('синтаксично'-ланцюжкову) формулу термінологічно-вираженого вербально-класифікаційно-номенклатурного діагностичного заключення-узагальнення, котре орієнтоване на максимальну [за 'інфімом' (*inf*)], або мінімальну [за 'супремом' (*sup*)] відповідність наявних ознак певному, означено-узагальненому класифікаційному 'вислову' за наявними фізіологічно-адаптаційними, патофізіологічно-патанатомічно присутніми проявами. За такої умови: наявність певної клінічної ознаки, – необхідно віднаходить і стверджує певну но-

зологію. Однак за 'недостатності'/'неповноти', необхідних, для ствердження нозології, ознак – діагноз або спростовується, або диференціюється – тобто здійснюється добір іншої вербально-семантично-адекватної назви/висловлення, котре щонайбільш повно відповідає конкретному клінічному стану та щонайточніше вербально/номенклатурно описує наявну клінічну картину. При формуванні 'числово-вираженого' невербального – 'бінарного' діагнозу [DS_{NVbin1}] – необхідно дотримуються певних 'правил': ^(правило1) кожний протосимптом (вимірна ознака) завжди відображається у домовлено-визначеній позиції структури 'числового' діагнозу [правило сталості позиції/розрядного місця ознаки в структурі діагнозу]; ^(правило2) зазначається тільки наявність ('1'), або відсутність ('0') ознаки явища/події [правило відображення наявності]. Приймаючи 'бінарний' діагноз як число, доцільним є і орієнтація на визначення/дотримання ієрархічності розрядів його складових, – дотримання властивості, котра формально притаманна будь-якій системі числення. У цьому сенсі набуває принципового значення ^(правило3) 'ієрархія' протосимптомів визначається функціонально-дієвою 'пріоритетністю' – філогенетичною первинністю залучення конкретного явища/події до формування остаточної сукупності життєпідтримуючих процесів (*ius primi apparere* [*occurationis*]). Однак, це правило ^(правило3) – слід вважати вже більш високим ступенем організації невербального діагнозу, позаяк воно необхідно відтворює (приховану, але необхідно присутню) ієрархію життєпідтримуючих процесів. Дотримання останнього правила ^(правило3) – дозволяє математично-метрично порівнювати числові, – 'бінарно'-виражені, діагнози: встановлюючи навіть ранжування 'більше' ↔ 'менше', що метрично упорядковує 'порівнювані' клінічні стани за їх 'емпіричною величиною', котру, в такому випадку, слід вже розуміти як клінічну 'значимість'/'складність' – важкість/обтяженість функціонування біологічного об'єкта за конкретних внутрішніх/зовнішніх умов.

'Числово-виражений' діагноз, конкретно: 'двійковий' ('бінарний'), залежно від дезінтеграції/декомпозиції наявних ознак (та залежно від числа градаційних рівнів оцінки ознаки) – може бути представлений кількома варіантами. Зокрема, мінімальний обсяг відображення ознак – передбачає всього одну градацію оцінки, а саме: 'патологічне



відхилення наявне'. Альтернатива такої оцінки: 'патологічний прояв відсутній'. Шкала таких оцінок конкретного явища/події – відображається однією числовою позицією [тобто у структурі конкретного двійкового числа це: '1' або '0']. Фактично являє собою результат характеристично-індикаторної функції (characteristic-indicator function), котра набуває лише двох значень: 'одиниця' ['1'], якщо ознака присутня і 'нуль' ['0'], якщо ознака відсутня [в формулі діагнозу займає всього одну позицію]. Діагноз, сформований із певної (а фактично – довільної) кількості таких двійково-оцінених ознак – позначається, як DS_{NVbin1} [скорочено від англ.: 'DiagnoSis' 'NonVerbal' 'binary' '1' – де 'одиниця' – обсяг розрядно-позиційної градації ознаки]. Двійковий діагноз може бути градаційно 'уточнений'. Такий, підвищений рівень двійкового кодування клінічних ознак [DS_{NVbin2}], – відображає для кожного протосимптома: дві можливі градації оцінки стану одного-і-того-самого показника [і в діагнозі представляється вже як: '00'], а саме: перша (старша, права) позиція числа – відображає 'істину' якщо: 'показник за емпіричною величиною перевищує її конвенційно-нормальний рівень' [і тоді DS_{NVbin2} набуває вигляду: '10'], друга ж позиція є 'істиною', якщо 'емпіричний показник протосимптома нижче конвенційно-нормального рівня' [і тоді DS_{NVbin2} представляється, як: '01']. Використання двох позицій 'двійкового'/'бінарного' діагнозу для відображення емпіричного значення протосимптому відображає цифра '2', тобто: DS_{NVbin2} . Відсутність 'одиниць' у першій і у другій позиціях такого діагнозу – кодує нормальний стан показника [наявність 'істини' в обидвох позиціях свідчить про помилку відображення/кодування (якщо такою комбінацією не кодується якась певна, 'спеціальна', 'попередньо-домовлена', ситуація)]. Можливі варіанти, що відобразатимуть ще більш розширену кількість градаційних рівнів зміни емпіричної величини кодованого показника. Зокрема, чотири градації відхилення: 'значно підвищений показник', 'підвищений показник', 'знижений показник', 'значно знижений показник'. Градації обов'язково зазначається в дескрипторі, а сформований за таким алгоритмом діагноз відповідно позначають: DS_{NVbin4} – де цифра '4' – це чотири рангові позиції числового діагнозу: дві градації вище, та дві градації нижче діапазона конвенційно-нормальних (допус-

тимих у стані здоров'я) значень показника. Конкатенаційний фрагмент двійкової структури діагнозу, такого рівня кодування протосимптома, – матиме вигляд '0000'. Так само 'двійковий' діагноз DS_{NVbin6} – відображає: три градації вище та три градації нижче діапазону нормальних значень [і матиме вигляд: '000000']. За аналітичної необхідності зазначене може бути розширене і далі. Не потребує доведення, що 'числово-виражений діагноз' DS_{NVbin6} аналітично більш інформативний, аніж числові діагнози нижчих порядків [DS_{NVbin4} , DS_{NVbin2} , DS_{NVbin1}]. Допускаються і змішані 'двійкові' діагнози [$DS_{NVbin-mix}$], у яких різні протосимптоми відображаються різними (змішаними) градаціями (двома, чотирма, шістьма) поряд із тими, що відображаються однією позицією. Такі особливості компоновки відмічаються у дескрипторі, котрий зосереджує усі особливості кодування. Необхідно відзначити, що перехід від одного типу кодування до іншого виконується програмно-елементарно.

Уже згадувалося, що у формуванні числового діагнозу використовується *конкатенація*, що як процес являє собою послідовне 'з'єднання'/'склеювання' лінійних ланцюжкових фрагментів (бінарно відображених характеристик ознак) у 'цілісну' протяжну-структуру (цифрову послідовність). Особливістю конкатенації є 'ігнорування змістом' об'єднаних елементів при обов'язковому дотриманні 'незмінності вмісту' з'єднаних фрагментів. Величина (довжина) фрагментів, що конкатенуються, може довільно варіювати (залежно від якості та кількості закодованих ознак). Усе визначається виключно метою, що поставлена конкретним дослідженням. Отже, 'двійково' кодовані фрагменти-структури характеристик клінічних ознак можуть представляти довільні, повністю незалежні, розрізнені за змістом і суттю, послідовності бінарно-відображених характеристик протосимптомів.

Одразу зауважимо, що кожний бінарно-представлений клінічний стан невідлучно супроводжується вектором фактичних емпірично-метричних значень відповідних протосимптомів [DS_{NVfact}]. Такий 'емпіричний' супровід-'ескорт-кортеж' являє собою вичерпно повне відображення клінічного стану із аналітично підготованим підґрунтям у вигляді числово-вираженого діагнозу. Зауважимо, що усі числові двійкові діагнози [DS_{NVbin1} , DS_{NVbin4} , DS_{NVbin6}] тотожні [.SE. – тобто *Semanti-*



cally Equal] за клінічним змістом, але не рівні [.NE. – тобто *Not Equal*] за своїм числовим значенням. Конкретно: $[DS_{NVbin2}]$.NE. $[DS_{NVbin4}]$.NE. $[DS_{NVbin6}]$.NE. [etc $DS_{NVbin2n}$], – позаяк у кожному випадку застосовуються різні варіанти відображення/реєстрації первинної/вихідної інформації. Однак 'двійковий' діагноз необхідно семантично доповнюється абсолютним описом клінічного стану, – вектором фактичних емпірично-метричних значень клінічного стану [тобто даними DS_{NVfact}].

Вектор фактичних емпірично-метричних значень (емпіричний десятковий вектор даних фактичного клінічного стану $[DS_{NVfact}]$), повністю повторює 'маску'-'трафарет' розміщення протосимптомів у числовому діагнозі, але на відміну від 'істина'-'фальш' на відповідних місцях вектора даних розміщуються фактичні значення параметрів (метричні значення протосимптомів). Цей вектор зберігає вхідну інформацію як для аналітичних потреб, так і для розрахунку параметрів керованого лікування. Продовженням сенсу вектора емпіричних значень формується і 'вектор конвенційної норми', динамічне порівняння з котрим вектора емпіричних даних власне і формує невербальний числовий 'бінарний' діагноз. Загалом супутніми векторами числового діагнозу слід вважати:

- вектор фактичних емпіричних значень [протосимптомів] (DS_{NVfact});
- вектор мінімальних значень [протосимптомів];
- вектор максимальних значень [протосимптомів] – (два останні можуть об'єднуватися в один вектор).

Вектор фактичних емпірично-метричних значень клінічних ознак дозволяє здійснювати будь-яку статистичну обробку наявних даних, створює умови для програмної оцінки емпіричної динаміки клінічного стану, сприяє метричній диференціації клінічних станів. Значені операції виконуються виключно математичними операторами – алгоритмічно-однозначно встановлюється 'належність' конкретного обстежуваного об'єкта до певної категорії фаз-етапів-стадій клінічного стану.

Слід відзначити, що будь-який 'двійковий' діагноз' $[DS_{NVbin1}]$, будучи 'записаний' (виражений), скажімо, шістнадцятковим числом-діагнозом $[DS_{NVhex}]$ щодо смислової наповненості – являє його тотожність (тобто $[DS_{NVbin1}]$.SE. $[DS_{NVhex}]$), хоч при його записуванні використані символи вищих числових форм (зо-

крема шістнадцяткової). Логічні операції, виконані з двійковим діагнозом $[DS_{NVbin1}]$, поданим у 'шістнадцятковій' $[DS_{NVhex}]$ (або будь-якій іншій) формі дають один і той самий результат (який однозначно розкодується).

Викладене ілюструє можливість та методологічний порядок переведення емпіричних метричних даних клінічного стану $[DS_{NVfact}]$ у кодовану форму двійкового діагнозу довільного $[DS_{NVbin2n}]$ градаційного ранга. Формально, двійковий діагноз, задля виявлення клінічних зрушень, та для встановлення особливостей динаміки протосимптоматичних ознак, надає можливість прямо математично оперувати значенням (власне числовим значенням двійкового діагнозу). Зокрема, виконання 'логічних операцій' на двійкових числових діагнозах дозволяє одразу виявляти:

- інтактні протосимптоми;
- протосимптоми, що зазнали відхилень;
- динамічно реагуючі (нестабільні) протосимптоми;
- протосимптоми, характеристики яких покращилися;
- протосимптоми, характеристики яких нормалізувалися;
- протосимптоми, характеристики яких погіршилися;
- протосимптоми резистентні до (застосованих/терапевтичних) впливів.

Можливим є і вдосконалення двійкового діагнозу, що засноване на відображенні ієрархічної взаємо-підпорядкованості протосимптомів. Така розрядно-підпорядкована взаємозалежність може бути виявлена/встановлена шляхом розкриття механізмів 'конструювання' клінічних ознак, необхідно вибудовуючи (фактично відтворюючи) аналітично-логічну послідовність 'еволюційного залучення' біохімічних процесів до життєпідтримання, як процесу, що базується на єдиному механізмі, що лежить в основі усіх процесів біологічних явищ, однак вуалюється використовуваною оманливо-дискретною систематизацією цих самих процесів. Саме звитяжне домінування *цілеспрямованої специфікації функцій* (в сфері диференціації складових елементів) – приховує єдиний механізм, яким ці специфічні (а в деяких випадках, на перший погляд, унікально-оригінальні) функції реалізуються/втілюються у об'єктивні прояви життя. Життєорганізуючі і життєпідтримуючі процеси, – локалізуються і, в прямому і переносному розумінні: 'поверхом (ран-



гом) вище', – являючи собою структури з однотипним механізмом реалізації функціональної дієвості. Усі складові, що забезпечують життєпідтримання – принципово різні за їх характером і результатом, однак усі вони представляють один і той самий механізм функціонування. І таким механізмом є засіб 'керування' швидкістю та якістю здійснюваних взаємоперетворень. Дослідні дані незаперечно доводять однотипність, подібність/аналогічність 'дієвої активності' різних сполук, що виконують весь асортимент біологічних функцій, але за загальною практикою систематизації вони абсолютно коректно відносяться до різних функціональних класів. Разом із тим, саме механізм реалізації їх 'дієвої активності', на перший погляд, функціонально-специфічних функцій, – заснований на єдиному (одному і тому самому) явищі – невпинно-цілеспрямованій динаміці щонайбільшого наближення до ентропічної рівноваги [рос. *стремление к энтропическому равновесию*] кожної, окремо взятої, молекули чи структури біологічної системи. Усе різноманіття життєорганізуючих і життєпідтримуючих взаємоперетворень здійснюється виключно за участі РКІС. На перший погляд такий висновок може здатися сумнівним, ба навіть хибним, однак з'ясуємо підґрунтя його раціональності. Двигуном будь-якого динамічного процесу є енергія. Усі взаємодії завершуються/припиняються за умови досягнення рівноваги між діючою і протидіючою складовими (чим би і як би вони не проявлялись). Така очевидна теза не потребує доведення. Біологічні об'єкти засвоюють зовнішню енергію і використовують її для здійснення власних внутрішніх енерго-переналаштувань – і таке твердження науково доведене. Не вдаючись у аналіз доцільності та ефективності таких реакцій-переналаштувань – необхідно приймаємо факт наявності енергетичного джерела і факт його засвоєння/використання. Останнє реалізується структурами, що генетично обумовлені і являють собою певні тканинні формування у певному об'ємі простору (означений як біологічний організм), котрий автономно керується певними внутрішніми взаємозв'язками у відповідь на зовнішні впливи. Саме подібність змісту механізму функціонування, на перший погляд, різних структур, об'єднує усі живі системи. І таким єднаючим раціонально-смысловим

осередком є білкова структура і її невпинна, неприборкана цілеспрямованість до ентропічної рівноваги, про яку вже було сказано (рівноважність у стані незбуреного спокою). Невпинна [рос. *неукротимая*] цілеспрямованість до ентропічної рівноваги – єдина 'рушійна сила', що 'живить' і визначає внутрішньомолекулярні енерго-протиріччя [рос. *энергопритязания*], які є результатом збурення, по суті, хаотичних, впливів оточуючого середовища, гомеостатично компенсованих юкстарекційним середовищем. За реальних обставин зазначене відгукується і проявляється пошуком оптимальної молекулярної конформації (компромісно задовільняючи ентропічні-тенденції та вимоги-середовища). Саме потужність 'усування' енерго-конфліктуючих протиріч і є 'рушійною силою' будь-якої реакції, що відбуваються в загальні і в організмі, зокрема.

Таке міркування сприяє вибудові логічної послідовності реакційних взаємоперетворень, що у своїй сукупності проявляють життєпідтримуючі процеси організму. Зрозуміло, що така ієрархічна побудова не є простою і являє собою взаємоперетини/взаємопереплетіння багатьох процесів (реакційних напрямків), котрі у традиційному сенсі, зазвичай абстрактно, розглядаються як незалежні біохімічні процеси. Останнє чітко підтверджує протосимптоматичне трактування сукупного функціонування біологічних систем. Процеси відбуваються симультанно в об'ємі єдиного реального організму. Але навіть із урахуванням зазначеного, вибудова фрагментарних відображень таких процесів загального функціонування біологічної системи стає високоінформативною і здатна задовільнити існуючий інформаційно-дослідницький попит. Таке відображення процесів, вичерпно представлене числовим діагнозом, є основою подальшого пізнання суті життєпідтримання.

Невербальний діагноз формується без добору назви відповідної нозології/патології, разом із тим він 'охоплює' усі наявні клінічні ознаки [4]. Об'єктивно здійснюється вичерпна реєстрація клінічних ознак стану біологічного об'єкта (фактично номенклатурно-класифікаційно вербально-означених/нозологічно-узагальнених протосимптомів [включаючи і ті, котрі ніби і не мають відношення до певного захворювання-явища класифікаційно означеного зрушення стану]).



Повний/абсолютний опис біологічної системи – ідеальний варіант організації інформації щодо об'єкта дослідження. Нині можлива (ба, навіть доцільна) організація кількох числових взаємодоповнюючих діагностичних векторів, кожний із яких відображає певний фрагмент/специфіку життєпідтримання. Орієнтовними варіантами таких можуть бути: вектор біохімічної активності певної органу-системи; вектор функціональної активності досліджуваного органу-системи (серця, легенів, нирок тощо); вектор дієздатності адаптаційно-захисної спроможності організму та інші подібні. Такі фрагментарні варіанти двійкових 'діагнозів', котрі парціально охоплюють певні специфічні дієво-функціональні аспекти протосимптомів-ознак, сприяють оцінці та системному-аналізу. Об'єктивно підтверджується головне: протосимптом, поза залежністю від його моментального-прикладного **рангово-розрядного розміщення** в структурі конкретного числового діагнозу – в *узагальнено-абстрактній моделі біологічної системи* незмінно зберігає своє **функціонально-ієрархчне значення** – стабільно виконуючи *одну і ту саму* 'роль' у життєпідтриманні.

У реакційно-біохімічному та діалектично-еволюційному сенсі **продукти** (тут категорію 'продукти' слід розуміти і як результати певної взаємодії, або як певним чином узагальнено-оціненої системної реакції, – як результати певного діалектичного розвитку системи) у двійковому діагнозі займають відповідно вищі рангові розряди 'бінарного' числа невербального діагнозу. Числовий діагноз складається конкатенаційно (шляхом механічного 'з'єднання'). Формально ознаки, кодовані двійково, об'єднуються у довільному порядку. Особливістю конкатенаційного формування числового діагнозу є можливість 'ігнорувати' рангово-розрядну залежність, котра, попри те, поступово з'ясовується: в подальшому чітко представляючи **остаточний узагально-абстрактний двійковий опис біологічної системи**. Перші наближення у формуванні числового діагнозу співставляють дезінтегровані (аналітично подрібнені) клінічні ознаки із **субстратом[тами]**, які реакційно перетворюються у певні **продукти**, що теж може бути представлене як протосимптом. Продукти – завжди є мало-дезінтегровані ознаки, менш 'розкладені', тобто: більш податливі до 'розкладан-

ня', – власне, вони завжди мають розглядатися на сума субстратів із яких вони утворилися. **Субстрати** (складові елементи взаємодії) завжди рангово нищі, аніж будь-який **продукт** (остаточна, сукупно зформована подія). Узагальнений процес (продукт) завжди рангово вищий, тобто 'вагово' більш значимий/значущий аніж його засновки-компоненти (субстрати). Із двох процесів/явищ розрядно-рангово нижчим є той, патолофізіологічно-філогенетична сутність якого є більш 'древньою' – 'простішою'/еволюційно примітивною – це положення є основоположним принципом нозодіалектики.

Визначення розрядної позиції протосимптому (клінічного прояву) у випадку квазі-рівнозначності/квазі-потентності – рівно-'важливості' – тобто ієрархічна незалежність щодо рівня реакційного походження (скажімо, продукт 'походить' із двох 'рівнозначних за важливістю' джерел, або є результатом однієї і тієї самої [циклічної] реакції), то ієрархічна перевага/домінація визначається подальшим 'попитом', тобто: чим більша кількість подальших реакцій 'залежна' або 'потребує' наявності цього конкретного субстрата (протосимптома як складового елемента явища/події) – тим розрядна позиція цієї ознаки у двійковому числі діагнозу менша. Іншими словами: чим нижче положення протосимптома в ієрархічній піраміді ознак, чим більша/вища ієрархічно-підпорядкована 'піраміда' в подальшому вибудовується на його основі. Чим більший подальший 'попит' на ознаку, – як на субстрат, – тим його положення є більш базовим, менш розрядно-значимим і, відповідно, – розрядно меншим, позаяк філогенетично 'попит' на субстрат залежить від тривалості його існування на 'споживчому ринку' розвитку конкретного виду біологічної системи. У цьому сенсі: тобто в біологічних процесах – пропозиція речовини – передує її попиту – тобто наявність речовини-субстрата визначає можливість його 'застосування'. Потреба у субстраті визначає його біологічний попит – організуючи/залучаючи речовину до певного процесу, переводячи її у клас споживаних речовин (через подальшу 'потребіність' отриманого продукту). Аналогічно і функціональні ознаки, ті котрі дрібніше дезінтегровані – тобто являють собою організаційно більш примітивні, – займатимуть менш значимі розрядні 'позиції' у сформованому 'числі' діагнозу.



Розглядаючи сутність протосимптому як ознаки, слід прийняти, що усі клінічні прояви являють собою дві принципові вимірні категорії – це статична метрична характеристика об'єкта або ж емпірична оцінка певної її функції. Враховуючи, що будь-яка функція організму прямо чи опосередковано регулюється РКІС, а вони, будучи пептидами по суті, набувають різної активності за рахунок зміни своєї просторової конформації. Просторова конформація, окрім секвенційно-амінокислотної структури, визначається параметрами юкстарекційного середовища [температурою, рН-середовища, знак та величина електричних потенціалів, ємність (електрозарядженості) 'довколишній' молекул], загалом усі чинники є протосимптомами.

Просторова структура хімічної сполуки емпірично визначається рентген-структурним аналізом, котрий відкрив реальне розуміння будови багатьох речовин. Важливий внесок у розуміння особливостей просторової будови біологічних речовин зробив Рамачандран, котрий описав характерні просторові положення радикалів $[R_n]$ залишків амінокислот у протеїнах. Однак динамічні зміни конформації протеїнів усе ще малодосліджені. Особливої уваги потребують просторові характеристики таких структур у різні динамічні фази їх функціональної активності. Їх структура вивчена, як правило, у кристалічному агрегатному стані – однак такий опис просторової будови не відкриває реальний механізм їх функціональності. Досі ще не запропоновано узагальнений спосіб опису конформаційної структури речовин цього класу, хоча методологія такого опису досяжна.

Отже, для визначення оптимального терапевтичного впливу необхідно чітко встановити причини відхилення життєвизначальних параметрів: окрім повного опису клінічних ознак (протосимптомами – в певному їх дезінтегрованому варіанті) необхідним є відслідковування функціональної активності РКІС, котрі власне формують ці симптоми, і активність яких визначається їх просторовою конформацією, що повністю залежить від діапазону рухливості внутрішньомолекулярних елементів. Взагалі просторова будова протеїнів визначається первинною, вторинною, третинною та четвертинною структурами. Однак необхідна і однозначність у реєстрації динамічних змін просторової конформації цих речовин, позаяк чітко встановивши, окрім їх будо-

ви, – особливості їх структурних змін – можна виявити чинники, під впливом яких такі зміни відбуваються, – що відкриє дієві 'важелі' для керування не тільки активністю РКІС, але опосередковано і функціональною активністю організму взагалі. Зазначимо, що прикладна дієздатність сполук цього класу – визначається динамічними внутрішньомолекулярними перегрупуваннями, виявити котрі можливо лише ретельним співставленням 'вливу' і функціональної 'відповіді'.

Повна інформація, що необхідна для співставлення, може бути вільно розміщена в числовому діагнозі, котрий необхідно може і має включати дані як просторової конфігурації усіх активних компонентів, так і параметрів юкстарекційного середовища, в якому вони функціонують.

Щодо РКІС, то їх активність визначається обсягом ротаційної рухливості залишків амінокислот, що детермінована правилами оптимальних просторових положень амінокислотних радикалів $[R_n]$ у пептидах. Діапазон ротаційної рухливості індивідуальний як для кожного РКІС, так і для усякого його функціонального акту-етапу – і повно відображається/характеризується величиною цих двогранних кутів. Разом із тим, системно-послідовне відображення усіх кутів протеїнових та протеїноподібних структур можливе з використанням спеціальної координатної інтерпретації.

Для однозначності подальшого викладу позначимо: $C\alpha_{(n)}$ – α -вуглець амінокислоти [залишок n -ої амінокислоти, що входить до складу протеїна, починаючи із $n = 1, 2, \dots$], що у послідовності пептидного ланцюжка, розміщена ближче до азотного кінця пептида (N-terminus); $C\alpha_{(n+1)}$ – α -вуглець амінокислоти [залишок $(n+1)$ -ої амінокислоти протеїна, – у послідовності наступний після $C\alpha_{(n)}$], і знаходиться ближче до карбоксильного кінця (C-terminus) пептида. Слід зазначити, що просторова структура пептидного зв'язку $[OC-NH]$ має певні особливості: густина ймовірності перебування електронної хмаринки, що наповнює простір околу 'пептидних' атомів – дещо 'зміщується-зсувається' у напрямку до кисню $[OC-]$. У результаті спостерігається перерозподіл заряду в ділянці азота $[-NH]$. Зміщення густини електронної хмарини ущільнює одинарний ковалентний (пептидний) зв'язок $[C-N]$ – тобто відстань між вуглецем (карбоксілом амінокислоти n) і азотом (аміно-групи амінокисло-

ти $n+1$) – в середньому скорочується на 10% і становить 132-133pm (при звичайній відстані між C-N – 147pm). Таке явище енергетично (на 40%) переводить одинарний ковалентний зв'язок у клас 'умовно-подвійних зв'язків' [котрий позначають ω]. Такий локальний перерозподіл електронної хмарини розміщує атоми, що формують пептидний зв'язок [OC-NH], на одну умовну площину. 'Ригідність' зв'язку [OC-NH] робить ковалентні взаємини між α -вуглецьами [$C\alpha_{(n)}$, $C\alpha_{(n+1)}$]

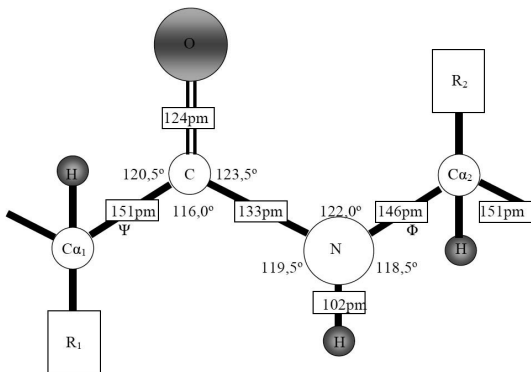


Рис. 1. Просторове розміщення атомів пептидного зв'язку та прилеглих атомів (відстані у нанометрах; кути у градусах).

Фіксуючи у просторі амінний кінець (N-terminus) протеїнового ланцюжка та просторово означивши вихідну орієнтацію першого пептидного зв'язку ω_n ('умовної площини атомів пептида') – за правилами Рамачандран визначаємо діапазон просторової рухливості (кут [$\psi_{(n)}$]) (першого) радикала-залишку $R_{(n)}$ (першої) амінокислоти. Переносимо емпіричне значення діапазону цієї ротації з графіка Рамачандран на звичайний площинний графік (ХОУ) у вигляді вертикальної смужки, паралельної осі (ОУ) (рис. 2).

Значення діапазону ротаційної рухливості $R_{(n+1)}$ – кута [$\phi_{(n+1)}$], з графіка Рамачандран, переносимо на звичайний площинний графік (ХОУ), також у вигляді вертикальної смужки, яку розміщуємо праворуч від попередньої смужки кута [$\psi_{(n)}$].

та 'умовною площиною пептидних атомів' 'вільними для ротації', утворюючи умовні двогранні кути (dihedral angles) – один: $\phi_{(n)}$ ['фі'] – між α -вуглецем $C\alpha_{(n)}$ та 'умовною пептидною площиною', другий кут $\psi_{(n)}$ ['псі'] – між цією самою 'пептидною площиною', але вже наступним α -вуглецем $C\alpha_{(n+1)}$. Схема зазначеного, подана на рисунку 1: позначена локалізація 'циркулярних двогранних кутів' ϕ та ψ , відстані між атомами означені (у пікометрах [pm]).

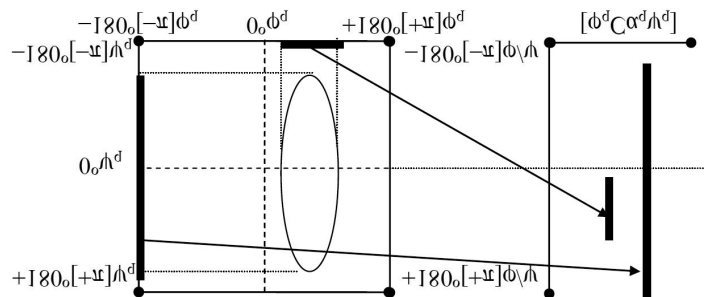


Рис. 2. Експлікація/відображення кутів ϕ та ψ – (схема) діапазону обертання площин пептидних зв'язків, поданих за таблицею-графіком Рамачандран на площину (ХОУ). [стовпчикове зображення діапазону вільних кутів ротацій радикалів R_n у пептиді].

Максимально досяжний простір/діапазон ротації для кутів ϕ та ψ – сягає значень від $+180^\circ[+\pi]$ до $-180^\circ[-\pi]$. У випадку, якщо цей кут обмежений у своїй рухливості одним значенням, то на графіку буде проставлена відповідно лише одна точка, що відповідатиме величині цього двогранного просторового кута.

Аналогічним чином вибудовується 'смужкова' графік-діаграма щодо усіх двогранних кутів довкола повної послідовності усіх α -вуглеців [$C\alpha_1$, $C\alpha_2$, $C\alpha_3$, ... $C\alpha_{n-1}$, $C\alpha_n$], які складають конкретний пептид. Такий процес схематично (для трьох α -вуглеців: $C\alpha_2$, $C\alpha_3$ та $C\alpha_{n-1}$) представлений на рисунках 3, 4, 5 та на остаточному зведеному сумарно-поєднаному графіку-схемі, що представлено на рисунку 6.

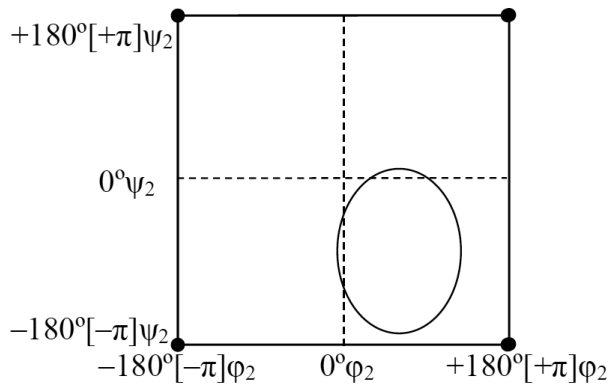


Рис. 3. Діапазон оптимальних зон ротаційних кутів φ_2 та ψ_2 при α -вуглеці.

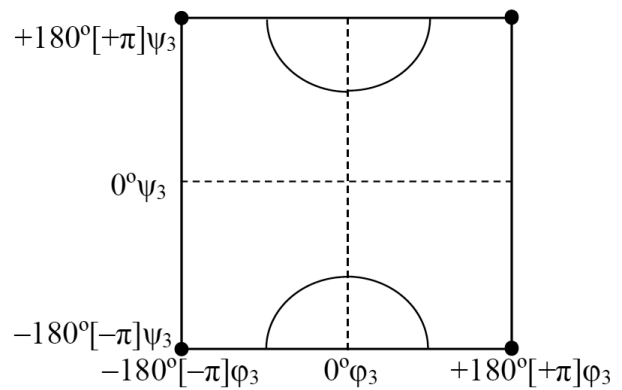


Рис. 4. Діапазон оптимальних зон ротаційних кутів φ_3 та ψ_3 при α -вуглеці.

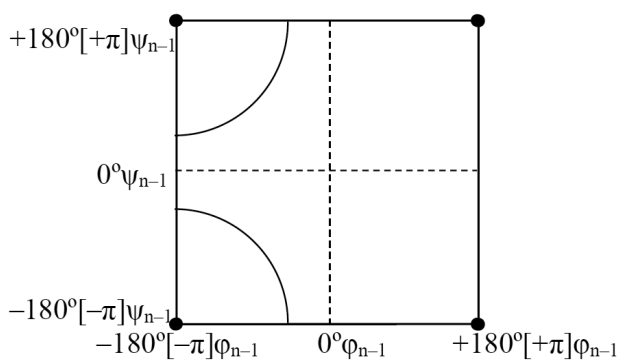


Рис. 5. Діапазон оптимальних зон ротаційних кутів φ_{n-1} та ψ_{n-1} при α -вуглеці.

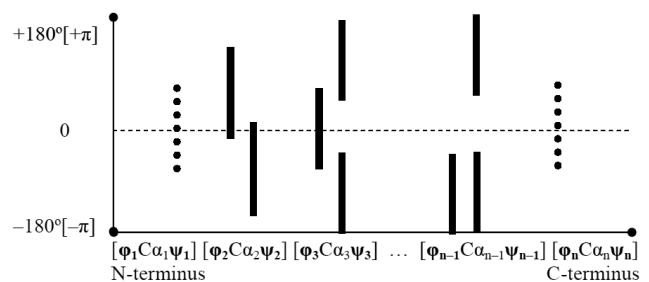


Рис. 6. Зведений сумарно-об'єднаний графік-схема експлікації відображень (рис. 3. \cup рис. 4. \cup рис. 5.) діапазону ротаційних кутів φ_n та ψ_n при α -вуглецях $[C\alpha_1] C\alpha_2 C\alpha_3 \dots C\alpha_{n-1} [C\alpha_n]$ на координатну площину; експлікація кутів $[\varphi_1]$ та $[\psi_n]$ показана пунктиром, позаяк радикали $R_1-[NH_2]$ та $R_n-[COOH]$ – просторово не фіксовані.

Вибудова сумарно-поєднаного графіка-схеми здійснюється відкладанням на горизонтальній осі послідовності амінокислотних залишків у вигляді послідовності α -вуглеців ($C\alpha_1, C\alpha_2, C\alpha_3, \dots, C\alpha_{n-1}, C\alpha_n$), починаючи із азотного кінця (N-terminus), аж до вуглецевого кінця (C-terminus). Кожний α_n -вуглець відображається двома смужками: праворуч (значенням кута 'фі': φ_n) і ліворуч (значенням кута 'псі': ψ_n). Таким чином: на горизонтальній осі отримуємо послідовність значень 'фі' (φ_n) та 'псі' (ψ_n) кутів (перед та після кожним α_n -вуглецем) у їх секвенційній послідовності: $[\varphi_1 C\alpha_1 \psi_1], [\varphi_2 C\alpha_2 \psi_2], [\varphi_3 C\alpha_3 \psi_3], \dots, [\varphi_{n-1} C\alpha_{n-1} \psi_{n-1}], [\varphi_n C\alpha_n \psi_n]$. Інформація про діапазон лабільності кутів при кожному α -вуглеці експлікується у вигляді смужок (рис. 6. – діапазони ротаційної рухливості, – для наочності умовно дотримані).

Враховуючи те, що за аксіоматикою аналітичної медицини кути $[\varphi]$ та $[\psi]$ у остаточному варіанті відображають функціонально-фазові стани РКІС, то за екстраполятивним визначенням діапазон загальної ротаційної рухли-

вості включає під-діапазони, які визначають просторове положення РКІС у фазові моменти (що відповідають фазам: 'i', 'j' та 'k'). Приймемо, що первинний графік відображає узагальнений діапазон кутів поза залежністю від фази функціональної активності. Отже, на такому графіку фактично відображаються Re (послідовність амінокислотних залишків $[R_n]$) та Im уявні компоненти комплексного числа – фазові функціональні стани РКІС, – діапазони просторової рухливості у градусах (усі кути $[\varphi_n]$ та $[\psi_n]$). Дійсний компонент числа $[Re]$ представляє секвенцією/послідовністю амінокислотних залишків $[R_n]$ і є незмінним, натомість уявний компонент $[Im]$ представляє сумарне об'єднання уявних компонентів: $Im = Im_i \cup Im_j \cup Im_k \cup Im_\emptyset$, де – відповідно Im_i, Im_j, Im_k та Im_\emptyset , під-діапазони загальної ротаційної рухливості у відповідні фазові моменти: 'i', 'j', 'k' та \emptyset . Цей сумарний графік може бути 'розкладений' із виставленням діапазонів рухливості кутів при кожній окремо взятій циклічно-каталітичній фазі функціонування молекули РКІС, тобто у фазах: 'се-

лективності' – 'i' (графік: Re, Im_i); 'каталітичної дієздатності' – 'j' (графік: Re, Im_j); 'репаративної спроможності' – 'k' (графік: Re, Im_k) та у стані функціональної 'релаксації' (\emptyset ['пуста' функціональна активність]). Графік: Re, Im_\emptyset відображає нефункціональний, 'пасивний' стан, у якому перебуває молекула РКІС між функціональними циклами реакційно-індиферентної 'зайнятості'.

Власне, потреба розділення сумарної інформації про рухливість амінокислотних за-

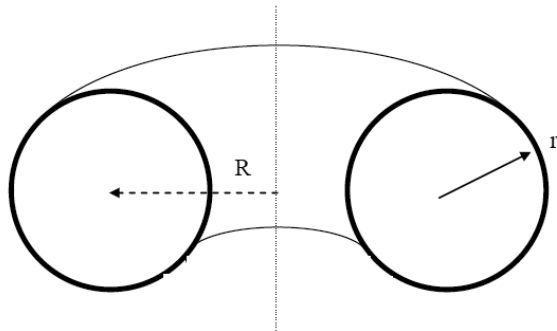


Рис. 7. Розтин тора та його основні метричні характеристики (R – радіус обертання; r – радіус фігури, що обертається).

Принциповою важливою у цьому плані властивістю тороїдальної поверхні є збереження її морфологічної цілісності (ізоморфічності) при повздовжно-циркулярно-ротаційному розтині, який поділяє тор на складові, не порушуючи метричні відносини утворюваних елементів [5]. Методологія такого поділу-розтину була запропонована Keizo Ushio (Keizo Ushio_{1951.10.20}).

Зазначений розтин вихідної 'первинної тороїдальної поверхні' зберігає (а фактично дозволяє суміщати чотири незалежні фрагментарні частини), однозначно зберігаючи незайману одну її 'сторону' – у нашому випадку це 'координатна вісь [Re]', – попри те, отримувані чотири уявні [$Im_i, Im_j, Im_k, Im_\emptyset$], – похідні (координатні) поверхні зберігаються в одній графічній побудові, що недосяжно використанням інших систем відображення. Таке використання поверхні тора та його властивість при повздовжньому з поворотом площини розтину на 360° кутових градусів (2π радіан) ізоморфному розділенні – дозволяє аплікативно суміщати утворювані координатні площини (залишаючи непорушним їх проєкційний взаємозв'язок), навіть зберігаючи інтактними координати.

Викладене демонструє, що у такий спосіб числово виражена інформація про клініч-

лишків на складові Im_i, Im_j, Im_k та Im_\emptyset та можливість нерозривно представляти усі фази активності РКІС на одному графіку через транспарантно-мультиплікативне накладання кількох зображень одне на одне, являючи візуалізацію операції об'єднання [\cup] смужково представлених множин використанням ідеї діаграм Ейлера-Вена, – зумовили вибір тороїдальної поверхні (рис. 7) як координатної системи. Порядок нанесення координатної поверхні на тор подано на рисунку 8.

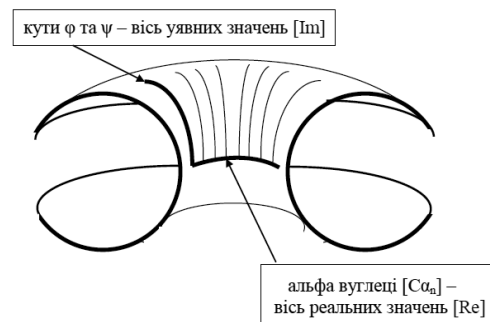


Рис. 8. Схема проєкції координатної поверхні на поверхню тора (без обертання площини розтину).

ні ознаки, співставлена із просторовою конфігурацією структури РКІС, особливостями та характеристиками юкстарекційних умов, вираженими у вигляді протосимптомів (у вигляді вербального діагнозу), постають як засади та необхідні підстави для включення цих даних у числові 'двійкові' діагнози, а отже являють собою засновок можливості алгоритмізовано здійснювати повну аналітичну обробку усієї наявної інформації про пацієнта, об'єднуючи числові діагнози в єдину систему.

Ієрархічно розрядна перевага [рос. *иєрархически-разрядное преимущество*] протосимптома при первинному поєднанні у 'числовий' – 'бінарний' діагноз – може не відобразатись (не є обов'язковою умовою дотримання), однак у процесі аналізу: такі динамічні складові визначаються (спочатку відносні тимчасові, а згодом і постійні) з'ясовуються закономірні пріоритети, безпелляційна домінація, котрих тоді вже буде не тільки рекомендованою, але і обов'язковою для дотримання.

Числовий діагноз, як невербальна форма відображення клінічного стану біологічного об'єкта – виражений у 'двійковій'/'бінарній', у 'десятковій', у 'шістнадцятковій' (та/або вищих) системах символічної реєстрації ін-



формації, дозволяє варіювати обсяг символічного запису – оминаючи помилки 'зчитування'/ 'кодифікації' та ненавмисної фальсифікації спотворення та викривлення будь-якого рівня. Така форма діагнозу спрощує і обробку інформації, оскільки може бути переведена в штрих-код: barcode (matrix barcode) – систему передачі інформації – Automatic Identification and Data Capture [AIDC]: one-dimensional barcode – Universal Product Code [UPC], та/або, як – two-dimensional barcode – Quick Response code [QR-code].

Висновки

1. Вдосконалення числово-вираженого, 'бінарного', невербального діагнозу здійснюється упорядкуванням рангово-ієрархічного значення протосимптомів, заснованого на еволюційній 'пріоритетності' ознак, представлених у структурі діагнозу. 2. Числово-виражений, 'бінарний', невербальний діагноз (в узагальненому сенсі) факультативно рангового упорядкований – набуває метричної занчущості. 3. Числово-виражений, 'бінарний', невербальний діагноз може обчислюватися логічними операторами (як і їх інтегративним поєднанням, тобто: суперпозицією функцій [як і операторів]). 4. Групування числово-виражених, 'бінарних', невербальних діагнозів за їх смислово-функціональним (реакційно-патологічним) змістом створює вектори двійково-виражених під-діагнозів. 5. Внутрішньо-рангова упорядкованість числово-ви-

раженого, 'бінарного', невербального діагнозу надає йому метричного змісту – наближуючи/наповнюючи відображуваний клінічний стан чітким емпірично-смысловим сенсом – характеристикою, яка вже реально числовим значенням створює умови для їх 'порівняння', як емпіричних величин ('більше' ↔ 'менше') – фактично співставляючи клінічні стани – оцінюючи/порівнюючи ступені функціональної навантаженості систем, визначаючи 'важкість умов функціонування', а отже – надаючи числово-вираженому, 'бінарному', невербальному діагнозу чіткого метричного змісту; 6. Використання тороїда як засновка для просторово-графічного відтворення просторових кутів [φ та ψ] при α -вуглецах ($C\alpha$) протеїнів дозволяє суміщати кілька просторових структур на одній координатній поверхні, відображаючи суму графіків Рамачандран, динамічно реєструючи/відображаючи функціональну активність пептидних ланцюжків реакційно-квазііндиферентних сполук/структур (РКІС), як і параметрів-характеристик юкстарекційних середовищ; 7. Числово-виражений, 'бінарний', невербальний діагноз, сформований із протосимптомів – клінічних ознак дезінтегрованих/декомпнованих до первинних елементів – відображений в тороїдальних координатних структурах – розцінюється, як оптимальне відображення реального функціонування біологічних об'єктів, включаючи і їх характеристики, що були виражені комплексними числами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Торохтин А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). Ужгород: Полиграфцентр "Лира", 2017. 344 с. [ISBN 978-617-596-248-0]
2. Торохтин А.М. Аналитическая медицина 'Кодекс' * Analytical medicine 'Codex'/ Основные положения доклада в Исследовательском центре Георга фон Бейкейши. Университет Семельвейса Будапешт. Ужгород: Полиграфцентр "Лира", 2020. 48 с. [ISBN 978-617-596-298-5]
3. Торохтин А.М. Аналитическая медицина (нозодидиалектика. практикум). Ужгород: ПЦ "Лира", 2020. 270 с. [ISBN 978-617-596-317-3].
4. Торохтин А.М. Невербальный диагноз аналитической медицины и расчётно 'уравляемое' лечение /А.М. Торохтин //Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб": Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 15-16 жовтня 2019 р. / за ред. О. М. Біловола та ін. Харків, 2019. [245 с.] С. 200-201.
5. Торохтин О.М. Тороїдальність у відображенні функціонування реакційно-квазііндиферентних структур / О.М. Торохтин // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: Збірник праць XIV Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (16-17 квітня 2021 року санаторій "Квітка Полонини"). Ужгород. ДВНЗ "УжНУ", 2021. С.231-234.



REFERENCES

1. Torohtin A.M. Analiticheskaya medicina (iniciaciya kursa). Uzhgorod: PC "Lira", 2017. 344 s. [ISBN 978-617-596-248-0]
2. Torohtin A.M. Analiticheskaya medicina 'Kodeks' * Analytical medicine 'Codex'/ Osnovnye polozheniya doklada v Issledovatelskom centre Georga fon Bejkejshi. Universitet Semmelvejsa Budapesht. Uzhgorod: PC "Lira", 2020. 48 s. [ISBN 978-617-596-298-5]
3. Torohtin A.M. Analiticheskaya medicina (nozodialektika. praktikum). Uzhgorod: PC "Lira", 2020. 270 s. [ISBN 978-617-596-317-3].
4. Torohtin A.M. Neverbalnyj diagnost analiticheskoy mediciny i rasschyotno 'uravlyаемoe' lechenie /A.M. Torohtin //Materiali naukovopraktichnoyi konferenciyi z mizhnarodnoyu uchastyu "Novitni tendenciyi v diagnostici ta likuvanni vnutrishnih hvorob": Materiali naukovopraktichnoyi konferenciyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prisvyachenoyi 100-richchyu vid dnya narodzhennya akademika L. T. Maloyi, 15-16 zhovtnya 2019 r. / za red. O. M. Bilovola ta in. Harkiv, 2019. [245 s.] S. 200-201.
5. Torohtin O.M. Toroyidalnist u vidobrazhenni funkcionuvannya reakcijnokvaziindiferentnih struktur / O.M. Torohtin // Suchasni aspekti zberezhenya zdorov'ya lyudini: Zbirnik prac XIV Mizhnarodnoyi mizhdisciplinarnoyi naukovopraktichnoyi konferenciyi (16-17 kvitnya 2021 roku sanatorij "Kvitka Polonini"). Uzhgorod. DVNZ "UzhNU", 2021. S.231-234.

Отримано 12.05.2021 р.



УДК 378+37.04+614.2

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.40-43

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПІДГОТОВЦІ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ: АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ СТАНДАРТІВ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Беш Л.В., Дедишин Л.П., Добрянський Д.О., Мацюра О.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії №2, м. Львів

Резюме. *Вступ.* У сучасному світі важко собі уявити будь-яку сферу життя без застосування інформаційних технологій. Особливо це стосується освіти. Адже освіта – це надзвичайно динамічний процес, який вимагає постійного вдосконалення від усіх учасників освітнього процесу. Використання інформаційних ресурсів дозволяє вивести процес навчання на якісно вищий рівень [1, 3].

Мета дослідження. Розглянути основні напрямки розвитку єдиного інформаційного освітнього простору в університеті, представлення навчального закладу в мережі Інтернет

Матеріали та методи. Обговорення проблеми дистанційної підготовки студентів-медиків є беззаперечним та доцільним з використанням сучасних пристроїв (комп'ютери, планшети, смартфони), нових інформаційних технологій у навчальному процесі. Виклад матеріалу має бути універсально підготовленим із застосуванням сучасних педагогічних та інформаційних технологій у новому навчально-пізнавальному мережевому середовищі. Окремі елементи дистанційного навчання використовуються у навчальному процесі нашого вузу.

Результати досліджень. Певні елементи дистанційного навчання використовуються у навчальному процесі нашого вузу. Створено відділ інформаційних технологій. Положення визначає статус офіційного сайту університету як інформаційного ресурсу про діяльність навчального закладу в мережі Інтернет та регламентує діяльність з його інформаційного наповнення. Сайт університету є інструментом мережевої взаємодії всіх учасників освітнього процесу. Метою є розвиток єдиного інформаційного освітнього простору в університеті, представлення навчального закладу в мережі Інтернет.

Висновки. У статті обговорено використання інформаційно-комунікаційних технологій у підготовці студента-медика. Обґрунтовано доцільність їх застосування у період карантину та переваги і недоліки у звичайній ситуації. Обговорено можливість використання інформаційно-комунікаційних технологій у викладанні на клінічних кафедрах медичного університету для ефективного проведення дистанційного навчання та самостійної роботи студентів.

Ключові слова: дистанційне навчання, медична освіта, досвід.

Distance learning in training medical students: analysis of existing standards and own experience

Besh L.V., Dedyshyn L.P., Dobryansky D.O., Matsyura O.I.

Abstract. *Introduction.* Imagine is difficult in the any life sphere without the information technology using in today's world. The education is an extremely dynamic process that requires constant improvement from all participants in the educational process, after all. The information resources using to improve the learning process to a qualitatively higher level [1, 3].

Aim of the study. To consider the main directions of development of a single information educational space at the University, the presentation of the educational institution on the Internet.

Materials and methods. Discussion of the distance training problem of medical students is undisputed and appropriate with the modern devices using (computers, tablets, smartphones) and new information technologies in the educational process. The presentation of the material should be universally prepared with the using of modern pedagogical and information technologies in the new educational and cognitive network environment. Some elements of distance learning are used in the educational process in our university

Research results Some elements of distance learning are used in the educational process in our university. The department of information technologies is created. The Regulation defines the status of the official website of the University as an information resource about the activities of the educational institution on the Internet



and regulates the activities of its content. The University website is a tool for networking of all participants in the educational process. The aim is to develop a single information educational space at the University, the presentation of education

Conclusion. The article presents application of information and communication technologies in medical students' training. Expediency of their application during lockdown, advantages and drawbacks in common situation have been substantiated in the article. Possibility of using information and communication technologies in teaching at clinical departments of medical university for efficient organization of distance learning and students' individual work has been discussed.

Key words: distance learning, medical education, experience.

Вступ

У сучасному світі важко собі уявити будь-яку сферу життя без застосування інформаційних технологій. Особливо це стосується освіти. Адже освіта – це надзвичайно динамічний процес, який вимагає постійного вдосконалення від усіх учасників освітнього процесу. Використання інформаційних ресурсів дозволяє вивести процес навчання на якісно вищий рівень [1, 3].

Упродовж останніх років у вітчизняних періодичних виданнях усе частіше порушують питання про інтенсифікацію освітніх технологій, що пов'язана із залученням новітніх технологічних ресурсів. Ідеться про використання електронних підручників і часописів, мультимедійних презентацій, новітніх комп'ютерних програм контролю за поточним чи кінцевим рівнями знань студентів. Відзначене є сучасною трансформацією класичних методів навчання. Поряд із тим, не меншої уваги потребує питання про головний вид інновацій в організації професійної освіти, а саме – про застосування методів дистанційного навчання, його складові, перспективи і можливості. З огляду на це питання щодо визначення загальних дидактичних особливостей курсу дистанційного навчання є дуже актуальним у галузі підготовки медичних працівників [4].

Що ж слід розуміти під дистанційним навчанням? Як і будь-яка система навчання, дистанційна освіта має схожі з класичною цілі, зумовлені соціальним замовленням, зміст, що визначений чинними програмами для певного типу навчального закладу, методи, організаційні форми та засоби освіти [2].

У своїх статтях окремі автори відзначають пряму залежність ефективності дистанційної освіти від викладача, що виконує роботу зі студентом в Інтернет-мережі [5, 6]. Зокрема, з тим, що цей викладач має бути універсально підготованим, тобто володіти сучасними педагогічними й інформаційними технологіями та бути психологічно готовим

до роботи зі студентами в новому навчально-пізнавальному мережевому середовищі. На жаль, сьогодні ми не маємо закладів, котрі займались би підготовкою фахівців подібного класу. Залишаються відкритими питання про якість і композицію інфраструктури інформаційного забезпечення студентів у мережі, організації і здійснення оцінювання знань «дистанційних» студентів.

Мета дослідження

Розглянути основні напрямки розвитку єдиного інформаційного освітнього простору в університеті, представлення навчального закладу в мережі Інтернет

Матеріали та методи

Актуальним є обговорення проблеми дистанційної підготовки студентів-медиків. Беззаперечним є доцільність використання сучасних пристроїв (комп'ютери, планшети, смартфони) з використанням нових інформаційних технологій, що потрібно у навчальному процесі не лише студентам, а й викладачам. Виклад матеріалу має бути універсально підготовленим, володіти сучасними педагогічними та інформаційними технологіями, бути готовим до роботи зі студентами в новому навчально-пізнавальному мережевому середовищі.

Окрім елементи дистанційного навчання використовуються у навчальному процесі нашого вузу вже давно. Створено відділ інформаційних технологій. Положення визначає статус офіційного сайту університету як інформаційного ресурсу про діяльність навчального закладу в мережі Інтернет та регламентує діяльність з його інформаційного наповнення. Сайт університету є інструментом мережевої взаємодії всіх учасників освітнього процесу. Метою є розвиток єдиного інформаційного освітнього простору в університеті, представлення навчального закладу в мережі Інтернет.



Основні завдання:

1) створення умов для мережевої взаємодії всіх учасників освітнього процесу;

2) забезпечення умов мережевої взаємодії університету з іншими підприємствами, установами, організаціями, закладами освіти тощо;

3) підвищення ролі інформатизації освіти, організація навчання з використанням мережевих освітніх ресурсів;

4) сприяння всебічному оперативному інформуванню громадськості про навчальну, наукову, лікувальну, педагогічну, виховну, організаційну та іншу діяльність університету та забезпечення його зв'язків із засобами масової інформації;

5) доступ через мережу Інтернет до публічної інформації відповідно до законодавства України.

Результати дослідження

Кафедра педіатрії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького всі матеріали для навчання студентів розміщує та щорічно оновлює на навчальній платформі Misa. У вільному доступі студентів є методичні вказівки до всіх практичних занять та тем самостійного вивчення, весь лекційний матеріал, навчальні відеофільми, підготовлені викладачами кафедри до окремих тем, відповідно до навчального плану. Як викладачі, так і студенти часто використовують інформаційні технології у підготовці до занять.

Навчально-методичні матеріали поділяються на основні й додаткові. Завдання для поточного тестового контролю на платформі Misa містять 10 завдань за темою заняття. Критерії оцінювання тестової частини заняття такі: 50-60% правильних відповідей – задовільно; 70-80% – добре; 90-100% – відмінно. Слід зазначити, що оцінка є комплексною і включає різні види взаємодії: тести, письмову частину та інтерактивну взаємодію зі студентом завдяки спілкуванню в дистанційному режимі. Зарахування оцінки проводиться лише в день навчального заняття за розкладом, а облік результатів поточного контролю проводиться у журналі обліку успішності в паперовому та електронному варіантах. Електронний журнал є відкритим документом для всіх осіб, які беруть участь у навчальному процесі або його контролюють, – студента, викладача, працівників деканату.

Нові виклики перед усіма навчальними закладами поставив цьогорічний карантин. Правила карантину поставили завдання перейти повністю на дистанційну форму навчання. Для студентів-медиків та викладачів це абсолютно новий формат. Застосовування окремих елементів дистанційної освіти у вузі з очною підготовкою медиків та перехід виключно на дистанційну підготовку суттєво відрізняються. Ця ситуація була вимушеною, тому керівництво університету та кафедри приймають відповідні кроки, керуючись епідеміологічною ситуацією та підпорядковуючись відповідним постановам уряду.

Наша кафедра використовує з цією метою не лише університетську систему Misa, а всі доступні безкоштовні інформаційні технології.

Від початку впровадження карантину всі викладачі кафедри та студенти в силу обставин оволоділи методами дистанційного навчання та постійно вдосконалюють свої вміння та навички.

Викладачами кафедри в дистанційному навчанні використовуються такі системи: Viber, Google Classroom, Google Meet, Zoom, Skype, телеграм. Кожна програма має свої переваги.

Google Classroom – сервіс простий, безкоштовний, має лаконічний інтерфейс. Дуже зручний для письмової частини заняття – написання ситуаційних задач, рецептів, інтерпретації лабораторно-інструментальних даних. Навчальна платформа дозволяє зберігати відповіді студентів на диску пам'яті. Окрім того, програма може автоматично перевіряти тести чи запрограмовані завдання з опціями вибору правильної відповіді, виставляє результат у таблицю, яка доступна студентам та викладачу для перегляду. Є можливість демонстрації правильної відповіді, після написання тесту відразу, яку можна вимкнути. Дуже важливим є можливість приєднання ілюстративних матеріалів, відеофільмів. Програма дає можливість спілкування групового чи індивідуального. Обговорення теми, розбір клінічних випадків, ситуаційних задач та захист історії хвороби проводився з використанням програм Zoom, Google Meet, Skype. Атестація випускників шляхом проведення об'єктизованого структурованого клінічного іспиту (ОСКІ) теж проводилася у системі Zoom, де на одну станцію студенту чітко відводилося 10 хвилин. Описане вище підтверджує технічні можливості, доцільність і переваги дистанційної форми навчання.



Але мова йде про професійну підготовку майбутніх лікарів. А для цього необхідний прямий контакт із пацієнтом. Оволодіння та вдосконалення практичних навичок неможливе дистанційно. Жодна змодельована нами клінічна ситуація не стане реальною, вона залишиться віртуальною. Втрачається безпосередній контакт зі здобувачем освіти. Неможливо перевірити вміння та навички біля ліжка хворого чи на тренажерах. Написання клінічної історії хвороби студентами без реального пацієнта теж не на користь оволодіння практичними навичками.

Очевидним є важливість застосування усіх можливих методик дистанційного навчання у підготовці студентів медичного вузу в екстрених ситуаціях, які ми маємо сьогодні. Однак якісна підготовка лікарів можлива лише за умови вдалого поєднання сучасних інформаційних технологій та практичної роботи на клінічних базах.

Впровадження у традиційний навчальний процес елементів дистанційного навчан-

ня суттєво підвищує якість освіти, дає широкі можливості для професійного розвитку.

Висновки

У статті обговорено використання інформаційно-комунікаційних технологій у підготовці студента-медика. Обґрунтовано доцільність їх застосування у період карантину та переваги і недоліки у звичайній ситуації. Обговорено можливість використання інформаційно-комунікаційних технологій у викладанні на клінічних кафедрах медичного університету для ефективного проведення дистанційного навчання та самостійної роботи студентів. Цитата відомого канадського лікаря, професора університету Джонса Гопкінса Вільяма Ослера «Хто вивчає медицину без книжок – той виходить без вітрил у незвідані моря; а той, хто вивчає медицину без пацієнтів, той не виходить в море взагалі» в контексті сьогодення є надзвичайно влучною та актуальною.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гончарова Н.Г. Реалізація моделей дистанційного навчання у вищих медичних навчальних закладах / Н. Г. Гончарова, О. В. Кірсанова, А. О. Светлицький // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1 (14). С. 93–96.
2. Казаков В. Н. Дистанционное обучение в медицине / В. Н. Казаков, В. Г. Климовицкий, А. В. Владимировский. Донецк : ООО “Норд”, 2005. 80 с.
3. Михальченко М. Освіта і наука: пошуки нових парадигм модернізації / М. Михальченко // *Вища освіта України*. 2001. № 2. С. 14–23.
4. Мур М. Г. Общие роли, навыки и умения, требуемые в дистанционном обучении / М. Г. Мур // *Information and Communication Technologies in Distance Education. Specialized Training Course*. UNESCO, 2002. Р. 66–69.
5. Шахмаев Н.М. Технические средства дистанционного обучения / Н.М. Шахмаев. М.: Знание, 2000. 276 с.
6. Katia Passerini. A developmental model for distance learning using the Internet / Katia Passerini, Mary J. Granger // *Computers and Education*. 2000. 34. Р. 1–15.

REFERENCES

1. Honcharova N.H. Realizatsiia modelei dystantsiinoho navchannia u vyshchych medychnykh navchalnykh zakladakh / N. H. Honcharova, O. V. Kirsanova, A. O. Svetlytskyi // *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2014. № 1 (14). S. 93–96.
2. Kazakov V. N. Dystantsyonnoe obuchenye v medytseyne / V. N. Kazakov, V. H. Klymovytskyi, A. V. Vladzimirskyi. Donetsk : ООО “Nord”, 2005. 80 s.
3. Mykhalchenko M. Osvita i nauka: poshuky novykh paradyhm modernizatsii / M. Mykhalchenko // *Vyshcha osvita Ukrainy*. 2001. № 2. S. 14–23.
4. Mur M. H. Obshchye roly, navyky y umeniya, trebuyemye v dystantsyonnom obuchenyy / M. H. Mur // *Information and Communication Technologies in Distance Education. Specialized Training Course*. UNESCO, 2002. R. 66–69.
5. Shakhmaev N.M. Tekhnicheskyye sredstva dystantsyonnoho obuchenya / N.M. Shakhmaev. M.: Znanye, 2000. 276 s.
6. Katia Passerini. A developmental model for distance learning using the Internet / Katia Passerini, Mary J. Granger // *Computers and Education*. 2000. № 34. R. 1–15.



УДК 616.1.37-007.271:612.15]-071-089
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.44-53

ОЦІНКА СТАНУ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В КОМПЛЕКСНІЙ ДІАГНОСТИЦІ КРОВОПОСТАЧАННЯ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПРИ СТЕНОТИЧНО-ОКЛЮЗІЙНИХ УРАЖЕННЯХ ДИСТАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА

Лопіт М.М.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок є однією з актуальних проблем сучасної медицини, займаючи одне з провідних місць у структурі захворюваності, стійкої непрацездатності і летальності.

Мета дослідження. Провести аналіз сучасних методів дослідження мікроциркуляторного русла як предиктора хірургічного способу лікування, для покращення результатів лікування хворих на хронічно-критичну ішемію нижніх кінцівок.

Матеріали та методи. За даними літературних наукових джерел суть гемодинамічних порушень, які розвиваються при важких ступенях артеріальної недостатності судинного русла, можливо тільки при одночасному дослідженні всіх ланок судинного русла – артеріальної, венозної та мікроциркуляторної. Єдиної тактики для лікування хворих з цією патологією досі не визначено, кожен з підходів має певні недоліки і обмеження, тому нагальним є вивчення сучасних хірургічних технологій для подальшого використання у медичній практиці.

Результати досліджень. Результати оперативного лікування залежать також від швидкості прогресування атеросклерозу, пов'язаного з порушенням ліпідного обміну, стану ендотеліальної функції, порушень гомеостазу і його корекції, технічно правильно вибраного способу геометрії дистального анастомозу, швидкістю та розростанням неоінтими, можливостей колатерального кровообігу, що потребує свого подальшого вивчення.

Висновки. Таким чином, стан мікроциркуляторного русла визначає рівень периферичного судинного опору, що значною мірою впливає на вибір тактики лікування, безпосередні та віддалені результати оперативного лікування. Додаткового вивчення потребують методи комплексної діагностики дистальних уражень судин нижніх кінцівок, які на доопераційному етапі спроможні визначити вид та об'єм хірургічного лікування.

Ключові слова: хронічна ішемія нижніх кінцівок, мікроциркуляторне русло, наскірня термометрія, перфузії шкіри, глибокостегново-підколінний індекс (ГСПІ).

Estimation of a condition of a microcirculatory channel in complex diagnostics of blood supply of the lower extremities at stenotic and occlusive defeats of a distal arterial channel

Lopit M. M.

Abstract. *Introduction.* Chronic obliterating diseases of the arteries of the lower extremities is one of the urgent problems of modern medicine, occupying one of the leading places in the structure of morbidity, permanent disability and mortality.

Aim To analyze modern methods of microcirculatory tract research as a predictor of surgical treatment to improve the results of treatment of patients with chronic-critical ischemia of the lower extremities.

Materials and Methods The hemodynamic disorders essence which was developed in severe arterial insufficiency is possible only with the simultaneous study of all parts of the vascular system - arterial, venous and microcirculatory, according to the literature date. A single tactic for the treatment of patients with this pathology has not yet been determined, each of the approaches has certain shortcomings and limitations.

Results The results of surgical treatment also depend on the rate of progression of atherosclerosis associated with impaired lipid metabolism, endothelial function, disorders of homeostasis and its correction, technically correct method of geometry of the distal anastomosis, growth of neointima, the possibility of collateral circulation.

Methods. To improve the results of treatment of patients with chronic-critical ischemia of the lower extremities, to analyze modern methods of microcirculatory tract research as a predictor of surgical treatment.



Conclusions. Thus, the state of the microcirculatory tract determines the level of peripheral vascular resistance, which significantly affects the choice of treatment tactics, immediate and long-term results of surgical treatment. The methods of complex diagnostics of distal lesions of the vessels of the lower extremities, which are able to determine the type and scope of surgical treatment at the preoperative stage, require additional study.

Key words: chronic ischemia of the lower extremities, microcirculatory tract, cutaneous thermometry, skin perfusion, deep femoral-popliteal index (GSPI).

Вступ

Хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок є однією з актуальних проблем сучасної медицини, займаючи одне з провідних місць у структурі захворюваності, стійкої непрацездатності і летальності. Загальна поширеність захворювання в країнах Європи і Північної Америки варіює у межах 3–10 % серед людей старше 55 років і збільшується до 15–20 % в осіб старше 70 років, що свідчить про значний економічний та медико-соціальний тягар захворювання [1, 2, 3]. Смертність від атеросклерозу судин нижніх кінцівок посідає третє місце у структурі смертності від серцево-судинних захворювань, поступаючись ішемічній хворобі серця та інсульту [4, 5]. При цьому, 12–86,4 % хворих мають багатосудинні ураження. У 60–80 % пацієнтів з множинними і дистальними формами розвивається тяжка ішемія, що в 10–20% випадків призводить до ампутацій кінцівки. Єдиної тактики для лікування хворих з цією патологією досі не визначено, кожен з підходів має певні недоліки і обмеження. Хоч загально-визнаним вважається, що найбільш ефективним способом відновлення кровоплину є пряма ревазуляризація, окремі хірургічні центри надають перевагу ендоваскулярним технологіям. А коли операції прямої ревазуляризації технічно не можливі, тоді виконуються операції непрямой ревазуляризації кінцівок [6, 7, 8, 9].

Мета дослідження

Для покращення результатів лікування хворих на хронічно-критичну ішемію нижніх кінцівок провести аналіз сучасних методів дослідження мікроциркуляторного русла як предиктор хірургічного способу лікування.

Матеріали та методи

За даними літературних наукових джерел суть гемодинамічних порушень, які розвиваються при важких ступенях артеріальної недостатності судинного русла, можливо тільки при одночасному дослідженні всіх ланок судинного русла – артеріальної, венозної та

мікроциркуляторної. Єдиної тактики для лікування хворих із цією патологією досі не визначено, кожен із підходів має певні недоліки і обмеження, тому нагальним є вивчення сучасних хірургічних технологій для подальшого використання у медичній практиці.

Результати досліджень

Зрозуміти суть гемодинамічних порушень, які розвиваються при важких ступенях артеріальної недостатності, можливо тільки при одночасному дослідженні всіх ланок судинного русла – артеріальної, венозної та мікроциркуляторної [16, 19, 21, 22, 44].

Порушення периферичної макрогемодинаміки при розвитку стенотичних та облітеруючих процесів в артеріях лежать в основі всіх інших патофізіологічних феноменів, які розвиваються при хронічній ішемії нижніх кінцівок, особливо при облітеруючому атеросклерозі. Перш за все, це стосується мікроциркуляторних порушень, які у хворих на облітеруючий атеросклероз розвиваються вторинно через низький перфузійний тиск [12, 15, 23, 33]. Для визначення важкості ішемічних змін при хронічній артеріальній недостатності нижніх кінцівок застосовують класифікацію А.В. Покровського-Фонтейна, згідно з якою виділяють такі ступені хронічної ішемії [37]:

I ступінь – біль у сідничних м'язах, м'язак гомілки чи в стопі з'являється при ходьбі більш як 1000 м;

II ступінь – максимальна безбольова дистанція складає 200–1000 м;

III ступінь – максимальна безбольова дистанція складає менше як 200 м;

IV ступінь – безбольова дистанція складає менше 25 м або поява болю в спокої, що посилюється при горизонтальному положенні нижньої кінцівки та зменшується при опусканні нижньої кінцівки нижче рівня тулуба;

V ступінь – поява виразково-некротичних змін стопи та гомілки.

Згідно з останніми рекомендаціями II Європейського консенсусу з критичної ішемії (1991), класифікацію було доповнено та модифіковано [14]:



I ступінь – біль у кінцівці виникає тільки після дистанції ходьби більше 1000 м;

II А ступінь – поява «переміжної кульгавості», пацієнт без болю у нижній кінцівці долає відстань більше 200 м;

II Б ступінь – поява «переміжної кульгавості», пацієнт без болю у нижній кінцівці долає відстань менше 200 м;

III А ступінь – поява «болю спокою», що виникає у горизонтальному положенні та спонукає хворого опускати ногу до 3–4 разів за ніч (систоличний тиск >50 мм рт. ст. або >30 мм рт. ст. при цукровому діабеті);

III Б ступінь – (критична ішемія) поява ішемічного набряку гомілки та стопи. Пацієнт повинен опускати ногу більше 4 разів за ніч (систоличний тиск <50 мм рт. ст. або <30 мм рт. ст. при цукровому діабеті);

IV А ступінь – (критична ішемія) розвиток некротичних змін у пальцях стопи, коли є перспектива збереження в майбутньому опорної функції кінцівки;

IV Б ступінь – розвиток гангрені стопи або гомілки, що потребує високої ампутації.

Застосування сучасних методів обстеження дозволило вивчити структурно-функціональні перебудови мікроциркуляторного русла при хронічній ішемії нижніх кінцівок, вираженість яких, як правило, корелює зі ступенем ішемії [33]. Було встановлено, що при II ступені хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок найбільш виражені дегенеративні зміни простежуються в ланцюзі мікроциркуляторного русла: артеріоли спазмуються, виявляється гіпертрофія гладких м'язових клітин і збільшення їх кількості в межах розгалуження артеріол на прекапіляри [49]. Спостерігається звивистість, нерівність контурів артеріол, їх деформація, потовщення стінки. Зімкнутий стан прекапілярних сфінктерів утруднює приплив крові в капіляри, діаметр яких зменшується, а деякі з них зазнають редукції. Капіляри різко деформовані, «булавоподібно» розширені. Помітні зміни відбуваються і в венозному ланцюзі мікроциркуляторного русла: посткапіляри та венули розширюються, з'являється звивистість, простежується утворення аневризм з ознаками венозного застою, стінки венул і клапани деформуються, стають атонічними. Ці зміни направлені на затримку крові в сегменті судинного русла з метою покращення обміну та метаболізму в ішемізованих тканин. З іншого боку, утруднення відтоку крові при

підвищенному веноулярному опорі призводить до підвищення гідростатичного тиску в проксимальних сегментах русла і, відповідно, до збільшення периферичного судинного опору. На цій стадії важливе значення мають артеріоло-веноулярні анастомози, які можуть здійснювати своєчасний перерозподіл артеріальної крові у венозне судинне русло, що направлено на зниження периферичного судинного опору і підтримку адекватного кровоплину в кінцівці на належному рівні [49]. Роль артеріо-венозних анастомозів у патогенезі облітеруючих захворювань визнана багатьма дослідниками [15]. Для термінальної стадії хронічної артеріальної недостатності властиве збільшення кількості функціонуючих артеріо-венозних анастомозів, збільшення щільності капілярів тканини та сумарної площі їх просвіту. Із наростанням важкості захворювання зменшується і кількість функціонуючих капілярів, сповільнюється або і зовсім зупиняється капілярний кровоплин. Значно розширюється базальний шар судинної стінки, посилюються ознаки перикапілярного склерозу, частина капілярів зазнають фрагментації та некротизуються. Структурні зміни в м'язах призводять до гомогенізації, набухання та набрякання м'язових волокон. Компенсаторно-адаптивні реакції включають активацію анаеробного гліколізу, зміни кількості капілярів та ядер [34, 36].

Ще більші зміни зазнають структурні елементи мікроциркуляторного русла при розвитку критичної ішемії кінцівки. На цій стадії виникає максимальний перерозподіл крові із артеріального у венозне судинне русло. На фоні максимальної редукції і деструкції артеріол і прекапілярів, вираженого венозного застою на рівні посткапілярного ланцюга мікроциркуляції, виникає максимальна дилатація артеріоло-веноулярних і відкриття більш великих артеріовенозних шунтів [21, 41].

При подальшому зниженні внутрішньосудинного тиску в магістральних артеріях, спостерігається тенденція до повного закриття просвіту артеріол та капілярів. Їх розкриття відбувається в тому випадку, якщо плин крові, що надходить на периферію має достатній тиск по Бартону – «критичний тиск замикання». Поєднання агрегації, стазу, тромбозу капілярів із феноменом перерозподілу в них еритроцитів, у значній мірі обтяжують ішемічні розлади у тканинах ураженої кінцівки. Неспроможність капілярного кровообігу є од-



ним із головних факторів у розвитку грубих трофічних порушень у пацієнтів із декомпенсацією колатерального кровоплину [33].

Найбільш постійною ознакою атеросклеротичного ураження периферичних судин є порушення функції капілярів, які живлять м'язові волокна кінцівок, дегенеративні зміни ендотелію у них та агрегація формених елементів крові [27]. Морфологічні зміни дрібних судин відстають від аналогічних змін у судинах великого діаметру. Так, при II ступені ішемії виникає мукоїдний набряк інтими. Зміни при III ступені можна розглядати як субкомпенсовані, чисельність та сумарна площа капілярів збільшена. Лише при IV ступені ішемії відзначається виражений склероз дрібних судин, гіаліноз, відкладання ліпідів та кальцинатів на стінках судин, різке звуження або повна облітерація просвіту [22, 33]. При атеросклерозі страждає не тільки мікроциркуляторне русло м'язів, але також і шкірні покриви, що свідчить про загальний характер порушень функції капілярів [32, 40, 49]. Важливим аспектом стенотично-оклюзійних захворювань нижніх кінцівок є діагностика патології магістральних артерій, головною метою якої є виявлення рівня ураження артеріального русла для визначення можливостей й шляхів його реконструкції [23]. І на сьогодні «золотим стандартом» діагностики залишається артеріографія, яка дає найбільш точну оцінку стану магістральних та периферичних артерій, а також колатерального русла, що розвивається при їх оклюзійних ураженнях. Протягом останніх років дедалі ширшого застосування набувають неінвазивні, але й не менш інформативні методи дослідження – магніто-резонансна та комп'ютерна ангіографія, ультразвукова доплерографія, що мають нижчий ризик діагностичних ускладнень [49, 20, 29, 42]. Ультразвукова доплерографія дозволяє визначити наявність пульсового кровотоку, регіонарний артеріальний тиск, швидкість кровотоку. При обстеженні також враховують лінійну швидкість кровотоку, пульсовий індекс (ПІ) та демпінг-фактор (ДФ). Останні два показники вважають найбільш стабільними: нормою для ПІ вважають 5 ум. од., значення ДФ менше 1 свідчить про наявність ішемії гомілки та стопи [24, 25, 42]. За даними ультразвукової доплерографії та рентгеноконтрасної артеріографії виявляють наявність та вираженість оклюзійно-стенотичних змін у магістральних артері-

ях, але ці методи діагностики не відображають реальний стан периферійного судинного опору [31]. Незадовільні результати лікування при стенотично-оклюзійних захворюваннях артерій нижніх кінцівок зумовили пошук методів дослідження та оцінки функціональних можливостей мікроциркуляторного русла та стану периферичного судинного опору [17, 18]. На жаль, значенню функціональних можливостей мікроциркуляторного русла в хірургічному лікуванні хронічної артеріальної недостатності нижніх кінцівок не надають достатньої уваги, а методи їх оцінки, як правило, суб'єктивні, що негативно впливає на результат ревазулярируючих операцій [26, 31]. Для визначення резервно-компенсаторних можливостей колатерального кровоплину і мікроциркуляції, при реовазографії застосовують функціональну пробу з нітрогліцерином, але покази до неї обмежені внаслідок існуючого вегетативного блоку, зокрема при цукровому діабеті [26, 30]. Нашкірна термометрія доповнює застосування інших, більш інформативних методів, та використовується для динамічного спостереження за хворими [43].

Для оцінки ступеня розвитку колатерального кровоплину важливе значення має визначення систолічного тиску в ділянці кісточки і співвідношення його до систолічного тиску на плечі – індекс кісточки-плечового тиску (ІКПТ). Запропоновано визначення ІКПТ при виконанні хворими стандартного фізичного навантаження на біговій доріжці, однак цей метод не дозволяє визначити важкість розладів мікроциркуляції та «пропускну» здатність мікроциркуляторного русла при збільшенні припливу артеріальної крові. Також цей показник не може бути використаний при атеросклеротичному ураженні інших судинних басейнів та наявності супутньої патології [35]. У рекомендаціях з діагностики та ведення пацієнтів при захворюваннях периферичних артерій відзначено недостовірність методу визначення ІКПТ у хворих на цукровий діабет через високу ймовірність формування жорсткої стінки артерій, що перешкоджає стисканню судин (артеріосклероз, склероз Менкеберга). За такої ситуації перевагу віддають визначенню пальце-плечового індексу або вимірюванню систолічного артеріального тиску на I пальці стопи [10].

Гіпоксія тканин є основним патогенетичним фактором ішемічного ураження кінці-



вок. Черезшкірна капілярографія є поширеним діагностичним методом, за допомогою якого визначають парціальний тиск кисню в поверхневих шарах шкіри. Ці дані мають велике значення для оцінки ефективності доставки крові до тканин [13, 48]. Вказаний метод застосовують в основному для підтвердження критичної ішемії, оцінки ефективності терапевтичного лікування, визначення ймовірності загоєння рани, підтвердження необхідності й вибору рівня ампутації [38, 45, 46, 47].

Протягом останніх років широкого застосування набув метод лазерної доплерівської флоуметрії. Даний метод дозволяє уточнити ступінь ішемії і компенсаторні можливості судинного русла, відображає інтенсивність внутрішньшкірного кровоплину [18]. Базуючись на ангиосомній моделі васкуляризація нижніх кінцівок у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок [11], дійшли висновків, що головною умовою швидкого загоєння дефектів ступні є реваскуляризація, яка базується на ангиосомній моделі.

Русин В.В і співавтори (2020р.) внесли поняття про кількісні показники мікроциркуляції перфузії шкіри в нормі, які можуть лягти не тільки в основу вибору реваскуляризації, але і у кількісну оцінку безпосередніх і віддалених результатів проведеного лікування шляхом транскутанного вимірювання напруження кисню (tpO_2) [49].

Нашкірна термометрія доповнює застосування інших, більш інформативних методів та використовується для динамічного спостереження за хворими [39, 43].

Радіонуклідна ангиографія дозволяє дослідити стан тканинного і магістрального кровотоку. В той же час ізотопна внутрішньовенна перфузійна сцинтиграфія гомілок має деякі недоліки, пов'язані з тим, що в тканинах, у тому числі в м'язах нижніх кінцівок, завжди є достатньо велика кількість капілярів, які знаходяться в спазмованому, неактивному стані та пропускають лише плазму крові без її формених елементів, тому динаміка його елімінації повністю не відображає «пропускну» здатність мікроциркуляторного русла [14]. Дослідження мікроциркуляторних порушень пацієнтів за допомогою радіонуклідного кліренсметоду включало введення в литкові м'язи ^{99m}Tc -пертехнатату з наступним визначенням періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) в секундах [9]. В. І. Русин та В. В. Корсак запропонували проведення подвійної проби з фізичним на-

вантаженням під час радіонуклідної діагностики хронічної ішемії нижніх кінцівок. Авторами було встановлено пряму залежність розподілу радіофармпрепарату на стопі від ступеня порушення кровотоку: чим краще кровопостачання стопи, тим більше виражена гіперперфузія м'яких тканин. Якщо перерозподіл радіофармпрепарату на користь проксимальних відділів гомілки перевищував 20 %, це свідчило, що проба з фізичним навантаженням позитивна. Якщо ж він був менше 20 %, пробу вважали негативною [28].

Ф. Ш. Бахрїтаїнов та співавтори вважають, що при ураженні підколінної артерії та артерій гомілки, ангиографічні обстеження є недостатніми для оцінки та прогнозування результатів оперативного лікування. На думку авторів, виражена редукція кровоплину часто не дозволяє отримати достовірну інформацію, особливо про стан мікроциркуляторного русла. Важливе значення має пропускну здатність й периферичний опір артерій нижніх кінцівок, зокрема глибокої артерії стегна. В дослідженні авторів було показано, що у 11 із 37 хворих ураження глибокої артерії стегна не було виявлено за даними ангиографії, а при інтраопераційній ревізії був виявлений її стеноз. Із метою дослідження регіонарного кровообігу застосовували визначення глибокостегново-підколінного індексу (ГСПІ), який опосередковано характеризує ураження глибокої артерії стегна. Автори відмітили, що чим вищим є показник ГСПІ, тим більшим є периферичний судинний опір, що корелювало з даними інтраопераційної дебітометрії. Значення ГСПІ 0,34 та вище вважали критичним, а результати оперативного лікування виявилися незадовільними [27]. У той же час Казанчян П. О. вважає, що показник ГСПІ до 0,37 є запорукою хорошого результату профундопластики [27].

На думку інших дослідників, значення показника ГСПІ вище 0,3 свідчить про функціональну неспроможність басейну глибокої артерії стегна і, як наслідок, прогностичну неефективність профундопластики [14].

Висновки

Таким чином, стан мікроциркуляторного русла визначає рівень периферичного судинного опору, що значною мірою впливає на вибір тактики лікування, безпосередні та віддалені результати оперативного лікування. Додаткового вивчення потребують методи комплексної діагностики дистальних уражень



судин нижніх кінцівок, які на доопераційному етапі спроможні визначити вид та об'єм хірургічного лікування і передбачити результати лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yoda M., Boethig D., Fritzsche D., Horstkotte D., Koerfer R., Minami K. Operative outcome of simultaneous carotid and valvular surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004 Aug;78(2):549-55.
2. Русин В.І., Корсак В.В., Русин В.В., Горленко Ф.В., Лангазо О.В., Машура В.В. Сучасний стан проблеми відкритих втручань при дистальних формах атеросклерозу // *Сучас. мед. технології.* 2015;(1):88-96.
3. Атаман Ю.О., Олейніченко Ж.М., Коломієць О.О. Порушення еластичності артерій нижніх кінцівок у хворих на тяжку артеріальну гіпертензію. *Актуал. проблеми транспорт. медицини: навколишнє середовище; профес. здоров'я; патологія.* 2017;4:89-93.
4. Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., Bosch J., Dyal L., Aboyans V. et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 22;71(20):2306-2315.
5. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen V.T., Mishkel G.J., et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1493-501.
6. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Калинин В.Д., Кротовский М.А. Современные возможности сосудистой хирургии в лечении хронической ишемии нижней конечности (20 лет спустя) // *Анналы хирургии.* 2016;21(1-2):26-31.
7. Диб'як Ю.М. Гемодинамічна характеристика морфологічних варіантів ураження судинного русла у хворих із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок. *Серце і судини.* 2005;2:74-9.
8. Gulati A., Botnaru I., Garcia LA. Critical limb ischemia and its treatments: a review. *J Cardiovasc Surg.* 2015 Oct;56(5):775-85.
9. Кузьмин Ю.В., Жидков С.А., Лепешко С.Г. Оценка эффективности проведения реваскуляризации у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей согласно ангиосомной концепции реваскуляризации. *Военная медицина.* 2018;1(36): 27-30.
10. Шаповал С.Д., Савон І.Л., Белінська В.О., Максимова О.О., Якунич А.М. Артеріальний тиск на першому пальці стопи як прогностичний критерій виникнення ускладнень синдрому діабетичної стопи на тлі склерозу Менкеберга // *Клінічна хірургія.* 2017; 2: 68-70.
11. Бойко В.В., Питык А.И., Прасол В.А. Комбинированные и гибридные оперативные вмешательства у больных с критической ишемией нижних конечностей // *Харківська хірургічна школа.* 2014; 5: 9-12.
12. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Подрезенко Е.С., Антюфрієва Д.А., Никифорова А.А. Возможности оценки риска развития прогрессирующего течения облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Фундаментальные исследования.* 2015; 1(8):1544-7.
13. Штутин А.А., Пшеничный В.Н., Иваненко А.А., Родин Ю.В., Воропаев В.В. Возможности транскутанной оксигенометрии в прогнозировании исхода реконструкции артерий бедренно-подколенного сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей // *Серце і судини.* 2006; 4 : 546-50.
14. Русин В.І., Корсак В.В., Попович Я.М. Хірургічне лікування дистальних форм атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок // *Практ. медицина.* 2008;14(5):210-3.
15. Диб'як Ю. М. Стан гемодинаміки при різних морфологічних варіантах ураження артеріального русла у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок // *Кровообіг та гемостаз.* 2014; 1- 2: 73-7.
16. Криворучко І.А., Гоні С-К.Т., Гоні С-А.Т., Андреєщев С.А. Динаміка деяких показників дисфункції ендотелію у хворих за хронічної критичної ішемії тканин нижніх кінцівок залежно від проведеного лікування // *Клінічна хірургія.* 2017 ; 4:35-8.
17. Гудз О.І. Інтраоперативна корекція мікроциркуляторної складової периферичного опору у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок // *Галицький лікарський вісник.* 2012; 19(3.1):120-2.
18. Домбровський Д.Б., Савін В.В. Оцінка стану мікрогемодинаміки за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок після трансплантації клітин кордової крові // *Шпитальна хірургія.* 2016; 1: 34-7.



19. Кательницький І.І. Динаміка мікроциркуляторних порушень у больних облітеруючим атеросклерозом в залежності від ступеня ішемії нижніх кінцівок // *Кубанський науковий медичний вестник*. 2012; 1: 68-71.
20. Новиков Ю.В., Фомин А.А., Першаков Д.Р. Новий погляд на ангиосомну теорію з точки зору мікроциркуляції // *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 1-1: 1362.
21. Козлов В.І., Азизов Г.А. Патологіологічна характеристика розстройств мікроциркуляції при хронічній артеріальній ішемії нижніх кінцівок // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2007; 1: 17-23.
22. Leenstra V., Wijnand J., Verhoeven B., Koning O., Teraa M., Verhaar M.C., de Borst G.J. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. *Angiology*. 2020 Mar;71(3):208-16.
23. Літвінова Н.Ю. Показники мікроциркуляції у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок до і після артеріальної реконструкції та їх кореляція із кістковоплечовим індексом // *Серце і судини*. 2015; 4: 38-44.
24. Корейба К.А., Ключин І.В., Минабутдинов А.Р., Корейба Е.А. Математична модель управління регенерації тканин у пацієнтів з синдромом діабетичної стопи // *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 5(11):51-4.
25. Питык А.І., Прасол В.А., Бойко В.В., Бабынкін А.Б. Ангиосомальна модель ревазуляризації нижніх кінцівок у больних з критичною ішемією // *Харківська хірургічна школа* 2014;6:22-6.
26. Пітик О.І., Прасол В.А., Бойко В.В. Вибір методу ревазуляризації у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок // *Клін. хірургія*. 2013;(4):48-51.
27. Бойко В.В. Прасол В.А., Зарудний О.А., Іванова Ю.В., Гилів Б.В. Профілактика реперфузійних пошкоджень у пацієнтів, оперированих по поводу гострої ішемії нижніх кінцівок // *Буковинський медичний вісник*. 2019; 1(23):18-25.
28. Русин В.І. Корсак В.В., Попович Я.М., Русин В.В. Попович Я.М. Подвійна проба з фізичним навантаженням під час радіонуклідної діагностики хронічної ішемії нижніх кінцівок // *Клінічна хірургія*. 2012; 4: 42.
29. Rozen W.M., Grinsell D., Koshima I., Ashton M.W. Dominance between angiosome and perforator territories: a new anatomical model for the design of perforator flaps // *Journal of reconstructive microsurgery*. 2010 Oct;26(08):539-45.
30. Каралкін А.В., Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Коструб В.В., Комов К.В. Радионуклідна оцінка перфузії м'язів нижніх кінцівок в діагностиці хронічної артеріальної недостатності // *Грудна і серцево-сосудиста хірургія*. 2006; 1: 39-44.
31. Гавриленко А.В., Котов А.Є., Лепшочков М.К. Результати профундопластики у пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок // *Хірургія. журнал ім. Н.І Пирогова*. 2017; 9: 17-22.
32. Савельєв В.С., Кошкин В.М., Каралкін А.В. Патогенез і консервативне лікування важких стадій облітеруючого атеросклероза артерій нижніх кінцівок. Руководство для лікарів, Москва: МІА. 2010: 216.
33. Салютін Р.В., Домбровський Д.Б., Панченко Л.А., Буслович О.В., Сірман В.М., Закрутько О.В. Стан мікроциркуляції у хворих на облітеруючі захворювання судин нижніх кінцівок за умов трансплантації мультипотентних стромальних клітин жирової тканини // *Сучасні медичні технології*. 2014; 2: 101-4.
34. Русин В.І., Корсак В.В., Носенко О.А., Калинич С.С., Куценко А.Ю. Лікування посттромбофлебійних виразок нижніх кінцівок // *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015; 4(54):133-7.
35. Русин В.І., Корсак В.В., Чобей С.М., Попович Я.М. Хірургія дистальних в відділів термінальної аорти: монографія. Ужгород: Карпати. 2012: 488.
36. Glenn C. Rowe, Srilatha Raghuram, Cholsoon Jang, Janice A. Nagy, Ian S. Patten, Amrita Goyal, Mun Chun Chan, Laura X. Liu, Aihua Jiang, Katherine C. Spokes, David Beeler, Harold Dvorak, William C. Aird, Zolt Arany PGC-1 α Induces SPP1 to Activate Macrophages and Orchestrate Functional Angiogenesis in Skeletal Muscle. *Circ Res*. 2014; 115: 504- 17.
37. Martin Teraa, Michael S Conte, Frans L Moll, Marianne C Verhaar Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions // *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5:1-9.
38. Ombretta Martinelli, Alessia Alunno, Francesco Maria Drudi, Alban Malaj, Luigi Irace. Duplex ultrasound versus CT angiography for the treatment planning of lower-limb arterial disease // *Journal of ultrasound*. 2020 Nov 9;10:1-9.



39. Thom R., Rowe G.C., Jang C., Safdar A., Arany Z. Hypoxic Induction of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Angiogenesis in Muscle by Truncated Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator (PGC)-1 α // *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289 (13): 8810-7.
40. Voloshin A.N. Troficheskiye izmeneniya na stope v zavisimosti ot porazheniya arteriy nizhnikh konechnostey // *Mir meditsiny i biologii*. 2015;4(53):18-21.
41. Angela A Kokkosis, Steven D Abramowitz, Jonathan Schwitzer, Scott Nowakowski, Victoria J Teodorescu, Harry Schanzer Inflow stenosis as a contributing factor in the etiology of AV access-induced ischemic steal J. Vasc. Access. 2014 Jul-Aug;15(4):286-90
42. Donker J., de Vries, J., Ho, G., Goncalves, F. B., Hoeks, S., Verhagen, H., van der Laan, L. Review: Quality of life in lower limb peripheral vascular surgery. *Vascular*. 2016 march;24(1):88-95.
43. Sharma A., Jain A., Singh K., Waites J. Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities: What Every Primary Care Physician Should Know. *Consultant*. 2014\$ 54 (7)^537-541.
44. Fujii M., Terashi H. Angiosome and Tissue Healing. *Ann Vasc Dis*. 2019 Jun 25; 12(2): 147–150.
45. Vos C.G., De Vries JPM. Outcome differences in critical limb ischaemia: does sex matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 01 Feb 2020\$ 59(2):171-172.
46. Alexandrescu V., Söderström M., Venermo M. Angiosome theory: fact or fiction?. *Scandinavian Journal of surgery*. 2012 Jun;101(2):125-31.
47. Leenstra B., Wijnand J., Verhoeven B., Koning O., Teraa M., Verhaar M.C., de Borst G.J. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. *Angiology*. 2020 Mar;71(3):208-16.
48. Caselli A., Latini V., Lapenna A., Di Carlo S., Pirozzi F., Benvenuto A., Uccioli L Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic ulcers. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):460-5
49. Русин В.І., Болдіжар П.О., Горленко Ф.В., Лопіт М.М. Кількісні показники мікроциркуляції шкіри нижніх кінцівок. Сучасні медичні технології. 2020;4: 31-6.

REFERENCES

1. Yoda M., Boethig D., Fritzsche D., Horstkotte D., Koerfer R., Minami K. Operative outcome of simultaneous carotid and valvular surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004 Aug;78(2):549-55.
2. Rusyn V.I., Korsak V.V., Rusyn V.V., Horlenko F.V., Lanhazo O.V., Mashura V.V. Suchasnyy stan problemy vidkrytykh vtruchan' pry dystal'nykh formakh ateroskleroza // *Suchas. med. tekhnolohii*. 2015;(1):88-96.
3. Ataman Yu.O., Oleynichenko ZH.M., Kolomiyets' O.O. Porushennya elastychnosti arteriy nyzhnikh kintsivok u khvorykh na tyazhku arterial'nu hipertenziyu // *Aktual. problemy transport. medytsyny: navkolyshnye seredovyshche; profes. zdorov'ya; patolohiya*. 2017;4:89-93.
4. Anand S.S., Caron F., Eikelboom J.W., Bosch J., Dyal L, Aboyans V. et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: The COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2306-2315.
5. Yadav J.S., Wholey M.H., Kuntz R.E., Fayad P., Katzen B.T., Mishkel G.J. et al Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1493-501.
6. Havrylenko A.V., Kotov A.É., Kalynyn V.D., Krotovskyy M.A. Sovremennye vozmozhnosity sosudystoy khyrurhyy v lechenyy khronycheskoj yshemyy nyzhney konechnosty (20 let spustya). *Annaly khyrurhyy*. 2016;21(1-2):26-31.
7. Dyb"yak Yu.M. Hemodynamichna kharakterystyka morfolohichnykh variantiv urazhennya sudynnoho rusla u khvorykh iz khronichnoyu krytychnoyu ishemiyeyu nyzhnikh kintsivok. *Sertse i sudyny*. 2005;2:74-9.
8. Gulati A., Botnaru I., Garcia L.A. Critical limb ischemia and its treatments: a review. *J Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;56(5):775-85.
9. Kuz'myn Yu. V., Zhydkov S.A., Lepeshko S. H. Otsenka éffektyvnosti provedenyia revaskulyaryzatsyy u patsyentov s khronycheskoj yshemyey nyzhnykh konechnostey sohlasno anhyosomnoy kontseptsyy revaskulyaryzatsyy // *Voennaya medytsyna*. 2018;1(36):. 27-30.
10. Shapoval S.D., Savon I.L., Belins'ka V.O. Maksymova O.O., Yakunych A.M. Arterial'nyy tysk na pershomu pal'tsi stopy yak prohnostychnyy kryteriy vynykennya uskladnen' syndromu diabetychnoy stopy na tli skleroza Menkeberha // *Klinichna khirurhiya*. 2017; 2: 68-70.
11. Boyko V.V., Pytyk A.Y., Prasol V.A. Kombynyrovannye y hybrydnye operatyvnye vmeshatel'stva u bol'nykh s krytycheskoj yshemyey nyzhnykh konechnostey // *Kharkivs'ka khirurhichna shkola*. 2014; 5: 9-12.



12. Vynnyk Yu.S., Dunaevskaya S.S., Podrezenko E.S., Antyufryeva D.A., Nykyforova A.A. Vozmozhnomy otsenky ryska razvityya prohressyruyushcheho techenyya oblyteryruyushcheho ateroskleroza sosudov nyzhnykh konechnostey. *Fundamental'nye yssledovanyya*. 2015; 1(8):1544–7.
13. Shtutyn A.A., Pshenychnyy V.N., Yvanenko A.A., Rodyn Yu.V., Voropaev V.V. Vozmozhnomy transkutannooy oksyhenometry v prohnozyrovanyy yskhoda rekonstruktsyy arteryey bedrenno-podkolennoho sehmenta u bol'nykh s khronycheskooy krytycheskooy yshemyey nyzhnykh konechnostey. *Sertse i sudyny*. 2006; 4 : 546–50.
14. Rusyn B.I., Korsak V.V., Popovych Ya.M. Khirurhichne likuvannya dystal'nykh form aterosklerotychnoho urazhennya arteryey nyzhnykh kintsivok. *Prakt. medytsyna*. 2008; 14(5):210-3.
15. Dyb'yak Yu.M. Stan hemodynamiky pry riznykh morfolohichnykh variantakh urazhennya arterial'noho rusla u patsiyentiv iz khronichnoyu krytychnoyu ishemiyeyu nyzhnykh kintsivok // *Krovoobih ta hemostaz*. 2014; 1- 2: 73-7.
16. Kryvoruchko I.A., Honi S-K.T., Honi S-A.T., Andreyeshchev S.A. Dynamika deyakykh pokaznykiv dysfunktsii endoteliyu u khvorykh za khronichnoy krytychnoy ishemii tkanyn nyzhnykh kintsivok zalezho vid provedenoho likuvannya // *Klinichna khirurhiya*. 2017 ; 4:35-8. 17.
17. Hudz OI. Intraoperatyvna korektsiya mikrotsyrkulyatornoy skladovoy peryferychnoho oporu u patsiyentiv iz khronichnoyu krytychnoyu ishemiyeyu nyzhnykh kintsivok // *Halyts'kyi likars'kyi visnyk*. 2012; 19(3.1):120-2.
18. Dombrovs'kyi D.B., Savin V.V. Otsinka stanu mikrohemodynamiky za dopomohoyu lazernooy doplerivs'kooy floumetrii u khvorykh iz khronichnoyu ishemiyeyu nyzhnykh kintsivok pislya transplantatsii klityn kordovoy krovi // *Shpytal'na khirurhiya*. 2016; 1: 34-7.
19. Katel'nytskyi Y.Y. Dynamyka mykrotsyrkulyatornykh narushenyi u bol'nykh oblyteryruyushchym aterosklerozom v zavysymosty ot stepeny yshemy nyzhnykh konechnostey // *Kubanskyi nauchnyy medytsynskyi vestnyk*. 2012; 1: 68-71.
20. Novykov Yu.V., Fomyn A.A., Pershakov D.R. Novyy vz-hlyad na anhyosomnyu teoryyu s tochky zrenyya mykrotsyrkulyatsyy. *Sovremennyye problemy nauky y obrazovanyya*. 2015; 1-1: 1362.
21. Kozlov V.Y., Azyzov H.A. Patofyziolohyeheskaya kharakterystyka rasstroystv mykrotsyrkulyatsyy pry khronycheskooy arteryal'noy yshemy nyzhnykh konechnostey. *Anhyolohyya y sosudystaya khyrurhyya*. 2007; 1: 17-23.
22. Leenstra B., Wijnand J., Verhoeven B., Koning O., Teraa M., Verhaar M.C., de Borst G.J. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. *Angiology*. 2020 Mar; 71(3):208-16.
23. Litvinov N.Yu. Pokaznyky mikrotsyrkulyatsii u khvorykh iz krytychnoyu ishemiyeyu nyzhnykh kintsivok do i pislya arterial'noy rekonstruktsii ta ikh korelyatsiya iz kistkovoplechovym indeksom. *Sertse i sudyny*. 2015; 4: 38-44.
24. Koreyba K.A., Klyushkyn Y.V., Mynabutdynov, A.R., Koreyba E.A. Matematyeheskaya model' upravlyaemoy reheneratsyy tkaney u patsiyentohv s syndromom dyabetyehemkoy stopy. *Vestnyk sovremennoy klynyeheskoy medytsyny*. 2018; 5(11):51-4.
25. Pytyk A.Y., Prasol V.A., Boyko V.V., Babynkyn A.B. Anhyosomal'naya model' revaskulyaryzatsyy nyzhnykh konechnostey u bol'nykh s krytycheskooy yshemyey. *Kharkivs'ka khirurhichna shkola* 2014; 6:22-6.
26. Pityk O.I., Prasol V.A., Boyko V.V. Vybir metodu revaskulyaryzatsii u khvorykh z krytychnoy ishemii nyzhnykh kintsivok. *Klin. khirurhiya*. 2013; (4):48-51.
27. Boyko V.V., Prasol V.A., Zarudnyy O.A., Yvanova Yu.V., Hyl'ev B.V. Profylaktyka reperfuzyonnykh povrezhdenyy u patsiyentov, operyrovannykh po povodu ostroy yshemy nyzhnykh konechnostey // *Bukovyns'kyi medychnyy visnyk*. 2019; 1(23):18-25.
28. Rusyn V.I., Korsak V.V., Popovych Ya.M., Rusyn V.V., Popovych Ya.M. Podviynna proba z fizychnym navantazhennyam pid chas radionuklidnoy diahnostryky khronichnoy ishemii nyzhnykh kintsivok. *Klinichna khirurhiya*. 2012; 4: 42.
29. Rozen W.M., Grinsell D., Koshima I., Ashton M.W. Dominance between angiosome and perforator territories: a new anatomical model for the design of perforator flaps. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2010 Oct; 26(08):539-45.
30. Karalkyn A.V., Kuznetsov M.R., Koshkyn V.M., Kostrub V.V., Komov K.V. Radyonuklydnaya otsenka perfuzyy myshts nyzhnykh konechnostey v dyahnostryke khronycheskooy arteryal'noy nedostatochnosty. *Hrudnaya y serdechno-sosudystaya khyrurhyya*. 2006; 1: 39-44.
31. Havrylenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K. Rezul'taty profundoplastyky u patsiyentov s krytycheskooy yshemyey nyzhnykh konechnostey // *Khyrurhyya. zhurnal ym. N.Y Pyrohova*. 2017; 9: 17-22.



32. Savel'ev V.S., Koshkyn V.M., Karalkyn A.V. Patohenez y konservatyvnoe lechenye tyazhelykh stadyŭ oblyteryuyushcheho ateroskleroza arteryŭ nyzhnykh konechnosteŭ. *Rukovodstvo dlya vracheŭ*, Moskva: MYA. 2010: 216.
33. Salyutin R.V., Dombrovs'kyy D.B., Panchenko L.A., Buslovych O.V., Sirman V.M., Zakrut'ko O.V. Stan mikrotsyrkulyatsii u khvorykh na obliteruyuchi zakhvoryuvannya sudyn nyzhnykh kintsivok za umov transplantatsii mul'tygotentnykh stromal'nykh klityn zhyrovoi tkanyny. *Suchasni medychni tekhnolohii*. 2014; 2: 101-4.
34. Rusyn V.I., Korsak V.V., Nosenko O.A., KUalynych S.S., Kutsenko A.YU. Likuvannya posttromboflebitychnykh vyrazok nyzhnykh kintsivok // *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2015; 4(54):133-7.
35. Rusyn V.I., Korsak V.V., Chobeŭ S.M., Popovych YA.M. Khirurhiya dystal'nykh v viddiliv terminal'noi aorty: monohrafiya. Uzhhorod: Karpaty. 2012: 488.
36. Glenn C. Rowe, Srilatha Raghuram, Cholsoon Jang, Janice A. Nagy, Ian S. Patten, Amrita Goyal, Mun Chun Chan, Laura X. Liu, Aihua Jiang, Katherine C. Spokes, David Beeler, Harold Dvorak, William C. Aird, Zolt Arany PGC-1a Induces SPP1 to Activate Macrophages and Orchestrate Functional Angiogenesis in Skeletal Muscle. *Circ Res*. 2014; 115: 504- 17.
37. Martin Teraa, Michael S Conte, Frans L Moll, Marianne C Verhaar Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *Journal of the American Heart Association*. 2016; 5:1-9.
38. Ombretta Martinelli 1, Alessia Alunno 2, Francesco Maria Drudi 3, Alban Malaj 4, Luigi Irace. Duplex ultrasound versus CT angiography for the treatment planning of lower-limb arterial disease. *Journal of ultrasound*. 2020 Nov 9;10:1-9.
39. Thom R., Rowe G.C, Jang C., Safdar A., Arany Z. Hypoxic Induction of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Angiogenesis in Muscle by Truncated Peroxisome Proliferator-activated Receptor g Coactivator (PGC)-1a *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289 (13): 8810-7.
40. Voloshin A.N. Troficheskiye izmeneniya na stope v zavisimosti ot porazheniya arteriy nizhnykh konechnostey // *Mir meditsiny i biologii*. 2015;4(53):18-21.
41. Angela A Kokkosis, Steven D Abramowitz, Jonathan Schwitzer, Scott Nowakowski, Victoria J Teodorescu, Harry Schanzer Inflow stenosis as a contributing factor in the etiology of AV access-induced ischemic steal J. *Vasc. Access*. 2014 Jul-Aug;15(4):286-90
42. Donker J., de Vries, J., Ho, G., Goncalves, F. B., Hoeks, S., Verhagen, H., van der Laan, L. Review: Quality of life in lower limb peripheral vascular surgery. *Vascular*. 2016 march;24(1):88-95.
43. Sharma A., Jain A., Singh K., Waites J. Atherosclerotic Peripheral Arterial Disease of the Lower Extremities: What Every Primary Care Physician Should Know. *Consultant*. 2014\$ 54 (7)^537-541.
44. Fujii M, Terashi H. Angiosome and Tissue Healing. *Ann Vasc Dis*. 2019 Jun 25; 12(2): 147–150.
45. Vos CG, De Vries JPM. Outcome differences in critical limb ischaemia: does sex matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 01 Feb 2020\$ 59(2):171-172.
46. Alexandrescu V, Söderström M, Venermo M. Angiosome theory: fact or fiction? // *Scandinavian Journal of surgery*. 2012 Jun;101(2):125-31.
47. Leenstra B., Wijnand J., Verhoeven B., Koning O., Teraa M., Verhaar M.C., de Borst G.J. Applicability of transcutaneous oxygen tension measurement in the assessment of chronic limb-threatening ischemia. *Angiology*. 2020 Mar;71(3):208-16.
48. Caselli A., Latini V., Lapenna A., Di Carlo S., Pirozzi F., Benvenuto A., Uccioli L Transcutaneous oxygen tension monitoring after successful revascularization in diabetic patients with ischaemic ulcers. *Diabet Med*. 2005 Apr;22(4):460-5
49. Rusyn V.I., Boldizhar P.O., Horlenko F.V., Lopit M.M. Kil'kisni pokaznyky mikrotsyrkulyatsiyi shkiry nyzhnykh kintsivok. *Suchasni medychni tekhnolohiyi*. 2020;4: 31-6.

Отримано 01.04.2021 р.



УДК 616.37-002.2-008.64:616-008.1:616.13
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.54-59

ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Сірчак Є.С., Барані В.Є., Стегура А.В., Ковач Н.В.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Цукровий діабет (ЦД) розглядається як патологія, що представляє послідовність клінічних подій, яка починається як порушення вуглеводного обміну, а закінчується як серцево-судинне захворювання. Тому особливий інтерес представляє дослідження гемодинамічних порушень при ЦД, особливо при його поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). *Мета дослідження* – визначити особливості гемодинамічних порушень у хворих на ХП та ЦД 2 типу. *Матеріали та методи.* Обстежено 86 хворих на ХП та ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загально-клінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. *Результати досліджень.* При доплерографічному дослідженні у обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено достовірне зменшення діаметра плечової артерії (ПА) порівняно з показниками контрольної групи, що підтверджує дисфункцію ендотелію у даних пацієнтів. Встановлено зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Максимальне відхилення від норми у обстежених пацієнтів у порівнянні з показником контрольної групи встановлено по верхній брижовій артерії (зниження Vps до $0,85 \pm 0,07$, $p < 0,01$ та Ved до $0,15 \pm 0,04$). Індекси Гослінга та Пурсело значно перевищували такі показники контрольної групи по всіх обстежених магістральних судинах черевної порожнини. *Висновки.* 1. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено дисфункція ендотелію у пробі з реактивною гіперемією ПА. 2. У хворих на ХП та ЦД 2 типу виявлено зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини на фоні підвищеного судинного опору.

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет 2 типу, гемодинаміка.

Hemodynamic disorders in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus

Sirchak Ye.S., Barani V.Ye., Stegura A.V., Kovach N.V.

Abstract. *Introduction.* Diabetes mellitus (DM) considered a pathology that represents a sequence of clinical events that begins as a violation of carbohydrate metabolism and ends as a cardiovascular disease. Therefore, of particular interest is the study of hemodynamic disorders in DM, especially in combination with chronic pancreatitis (CP). *The aim of the study* - to determine the features of hemodynamic disorders in patients with CP and type 2 DM. *Materials and methods of research.* 86 patients with CP and DM type 2 examined. All surveyed patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods of investigation. *Results of the study.* Doppler-ultrasonography examination in patients with CP and type 2 DM revealed a significant decrease in the diameter of the brachial artery (BA) compared with the control group, which confirms endothelial dysfunction in these patients. A decrease in blood flow velocities along the main vessels of the abdominal cavity in patients with CP and type 2 DM has been established. The maximum deviation from the norm in the examined patients in comparison with the control group was found in the superior mesenteric artery (decrease in Vps to 0.85 ± 0.07 , $p < 0.01$ and Ved to 0.15 ± 0.04). The Gosling and Purcelo indices significantly exceeded those of the control group for all examined main vessels of the abdominal cavity. *Conclusions.* 1. In patients with CP and type 2 DM, endothelial dysfunction was found in a sample with reactive hyperemia of BA. 2. In patients with CP and type 2 DM a decrease in blood flow velocities along the main vessels of the abdominal cavity on the background of increased vascular resistance was reveal.

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus type 2, hemodynamics.

Вступ

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) швидко зростає в усіх без винятку країнах світу і вже набула масштабів епідемії. В індустріально розвинених країнах поширеність ЦД ся-

гає 2–4% загальної популяції, а в групі осіб віком старше 65 років цей показник наближається до 10%. Особливо стрімко зростає частота ЦД 2-го типу, що становить понад 85–90% всіх випадків захворювання на ЦД. Проблема ЦД є



дуже актуальною і для України, де на початок 2011 року було зареєстровано 1 813 000 хворих на ЦД. Із них приблизно 90–95% – пацієнти з ЦД 2-го типу. Проте кількість осіб з недиагностованою патологією реально перевищує наведені дані у 3–4 рази [1]. Таким чином, ЦД є однією з найбільших медико-соціальних проблем, що обумовлено високою захворюваністю та поширеністю, а також частим виникненням хронічних мікро- та макросудинних ускладнень [2].

Дійсно, ЦД – дуже непроста хвороба. Приблизно у 80% випадків у пацієнтів з ЦД 2-го типу виявляється артеріальна гіпертензія. Крім цього, практично у всіх пацієнтів визначається дисліпідемія. Зв'язок ЦД і серцево-судинних захворювань не викликає сумнівів і визначається, насамперед, системними судинними ускладненнями – ураженням судин серця, головного мозку, периферичних судин нижніх кінцівок, нефропатією, ретинопатією. У зв'язку з цим ЦД розглядається як патологія, що представляє послідовність клінічних подій, яка починається як порушення вуглеводного обміну, а закінчується як серцево-судинне захворювання [3].

Отже, при ЦД порушуються всі види обміну речовин, у результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі і система органів травлення [4]. Особливий інтерес представляє дослідження поєданого перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ЦД 2 типу, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [5, 6]. При цьому, дослідження гемодинамічних порушень у хворих з поєднанням ЦД 2 типу та ХП може розкрити особливості формування уражень підшлункової залози у даних пацієнтів із коморбідною патологією.

Мета дослідження

Визначити особливості гемодинамічних порушень у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 86 хворих на ХП та ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, та хворі, які знаходились на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання за 2019–2021 рр.

Серед обстежених чоловіків було 44 (51,2 %), жінок – 42 (48,8 %). Середній вік становив $46,4 \pm 6,3$ року. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав $45,2 \pm 5,1$ року.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)). Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. Також проведено ультразвукове дуплексне сканування черевного відділу аорти (ЧВА), черевного стовбура (ЧС) та верхньої брижової артерії (ВБА), визначаючи максимальну лінійну швидкість кровотоку (V_{max}), мінімальну лінійну швидкість кровотоку (V_{min}), пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{ed}) у вищенаведених судинах.

Для дослідження стану судинного ендотелію у обстежених хворих визначали показник ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з тимчасовою компресією плечової артерії (ПА). Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконувалося на апараті HDI-1500 (США), з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 та 5-10 мГц - „Zonare” (США). Ендотелійзалежну вазодилатацію ПА вивчали за методом, запропонованим D.Celer-tajer. Дослідження проводили в режимі дво-мірного сканування з синхронним записом електрокардіограми. Діаметр ПА вимірювали у фазу діастолі у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжетною, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Навколо плеча накладали манжету сфігмоманометра, качаючи її до тиску, що на 50 мм рт. ст. перевищував



систоличний артеріальний тиск (АТ) обстежених, і залишали в такому положенні 5 хв, після чого проводили швидку раптову декомпресію. Швидкість кровотоку визначали відразу після зняття манжети протягом 5 хвилин з інтервалом в 30 секунд. Збільшення діаметра ПА через 60-90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після відновлення діаметра ПА через 15 хв. обстеженим призначено 0,5 мг нітрогліцерину під язик. Нітрогліцерин використовували як ендотелієзна незалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали проводили на 2 і 5 хв. після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметра на фоні реактивної гіперемії і початкового, реакцію на нітрогліцерин – як різницю діаметра на 2-ій хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією ПА умовно прийнято вважати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10% і більш від початкового діаметра. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикція вважається патологічною реакцією. Ендотеліальна дисфункція верифікувалась при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж на прийом нітратів [7].

Також визначали індекси судинного опору (Resistivity Index (RI), індекс Пурсело) та індекс пульсації (Pulsatility Index (PS), індекс Гослінга).

Індекс Пурсело відображає стан мікроциркуляторного русла (тонус, стан стінки артеріол і капілярів). У нормі складає 0,5-0,75. Збільшення індексу вказує на зростання периферичного опору кровотоку, а його зменшення – на його зниження. Розраховується за формулою:

$$RI = (V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / V_{\text{systolic}}$$

V_{systolic} - максимальна систолічна швидкість,
 $V_{\text{diastolic}}$ - максимальна діастолічна швидкість.

Індекс Гослінга відображає стан опору кровотоку і є більш чутливим показником, ніж Індекс Пурсело, оскільки в розрахунках використовується усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAV), яка раніше реагує на зміну просвіту і тону судини, ніж максимальна систолічна швидкість. У нормі PI складає 1,2-1,5 і розраховується за формулою [8]:

$$PI = (V_{\text{systolic}} - V_{\text{diastolic}}) / TAV.$$

Медичну допомогу хворим на ЦД 2 типу надавали згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України й локальними протоколами. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [9, 10]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові та показник фекальної еластази-1 (ФЕ-1), а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний (^{13}C -ЗТДТ) та ^{13}C -амілазний ди-хальні тести.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

Результати досліджень

У всіх обстежених хворих, які перебували під нашим спостереженням діагностовано ЦД 2 типу легкого та середнього ступеня важкості, що характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі – до 10 ммоль/л, а показник HbA1c не перевищував 7 %.

При доплерографічному дослідженні у обстежених хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено достовірне зменшення діаметра ПА порівняно з показниками контрольної групи. Також діагностовано патологічну гіперергічну реакцію ПА у відповідь на її оклюзію (табл. 1).



Таблиця 1

Показники доплерографічного дослідження ПА у обстежених

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХП та ЦД 2 типу (n=86)
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	4,21±0,08	3,76±0,04*
Діаметр ПА на 30 сек. реактивної гіперемії, мм	5,35±0,08	4,59±0,11*
Діаметр ПА на 60 сек. реактивної гіперемії, мм	4,80±0,11	4,05±0,06**
Швидкість кровотоку по ПА, см/сек	99,33±1,27	77,15±2,23**
ЕЗВД, %	13,87±1,15	8,79±0,43*
ЕНВД, %	24,92±1,89	17,11±1,06*
Індекс Пурсело	0,75±0,07	1,03±0,07*
Індекс Гослінга	1,61±0,05	1,98±0,15*

Примітка: різниця між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірна: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

На порушення стану судинного ендотелію вказує зниження показників ЕЗВД та ЕНВД у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Також аналіз отриманих даних свідчить про порушення судинного опору по ПА, а саме – збільшення індек-

су Пурсело до 1,03±0,07 у хворих на ХП та ЦД 2 типу. Індекс Гослінга по ПА також був підвищений у обстежених хворих у порівнянні з показником контрольної групи.

Таблиця 2

Показники доплерографічного дослідження судин черевної порожнини у обстежених

Показник	Обстежені	
	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХП та ЦД 2 типу (n=86)
Черевний відділ аорти:		
- Vps	0,87±0,15	0,79±0,11
- Ved	0,62±0,08	0,57±0,04
- Індекс Пурсело	1,17±0,06	1,29±0,15
- Індекс Гослінга	1,70±0,05	1,93±0,14*
Черевний стовбур:		
- Vps	1,07±0,9	0,93±0,09*
- Ved	0,38±0,06	0,28±0,06
- Індекс Пурсело	0,76±0,09	0,85±0,10
- Індекс Гослінга	1,73±0,04	1,96±0,12*
Верхня брижова артерія:		
- Vps	1,46±0,07	0,85±0,07**
- Ved	0,19±0,03	0,15±0,04
- Індекс Пурсело	0,78±0,03	0,84±0,05
- Індекс Гослінга	2,01±0,08	2,37±0,09*

Примітка: різниця між показниками у контрольній групі та обстеженими пацієнтами достовірна: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.



Встановлено зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини у хворих на ХП та ЦД 2 типу. При цьому, максимальне відхилення від норми у обстежених пацієнтів порівняно з показником контрольної групи встановлено по

верхній брижовій артерії (зниження V_{ps} до $0,85 \pm 0,07$, $p < 0,01$ та V_{ed} до $0,15 \pm 0,04$). Індекси Гослінга й Пурсело значно перевищували такі показники контрольної групи по всіх обстежених магістральних судинах черевної порожнини. Результати представлені у таблиці 2.

Таблиця 3

Порівняння показників ЗСН ПЗ із доплерографічними показниками судин черевної порожнини у обстежених у хворих на ХП та ЦД 2 типу

Показник	Рівень гастроінтестинальних гормонів	
	ФЕ-1	^{13}C -ЗТДТ
ЧВА:		
- PI	$r = 0,64; p < 0,05$	$r = 0,80; p < 0,01$
ЧС:		
- V_{ps}	-	$r = 0,52; p < 0,05$
- PI	-	$r = 0,76; p < 0,01$
ВБА:		
- V_{ps}	$r = 0,82; p < 0,01$	$r = 0,90; p < 0,01$
- PI	$r = 0,74; p < 0,01$	$r = 0,94; p < 0,01$

Кореляційний аналіз дав змогу встановити залежність між вираженістю ЗСН ПЗ та порушенням швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини у хворих на ХП та ЦД 2 типу (табл. 3). Встановлено сильну кореляційну залежність між ЗСН ПЗ та індексом Гослінга, що відображає стан опору кровотоку по всіх обстежених нами судинах черевної порожнини. Також по ВБА виявлена сильна кореляційна залежність між V_{ps} та вираженістю змін ФЕ-1 та ^{13}C -ЗТДТ ($r = 0,82; p < 0,01$ та $r = 0,90; p < 0,01$ відповідно).

Отже, при цукровому діабеті 2 типу визначається порушення притоку крові до органів і систем, що призводить до зниження кровопостачання внутрішніх органів, в тому чис-

лі і черевної порожнини. Порушення вісцерального кровотоку може бути одним із факторів прогресування ураження підшлункової залози у даних пацієнтів, що вимагає подальших досліджень у даному напрямку, для з'ясування можливих спільних патогенетичних механізмів формування/прогресування ХП при ЦД 2 типу.

Висновки

1. У хворих на ХП та ЦД 2 типу встановлено дисфункцію ендотелію у пробі з реактивною гіперемією ПА.

2. У хворих на ХП та ЦД 2 типу виявлено зниження швидкісних показників кровотоку по магістральних судинах черевної порожнини на фоні підвищеного судинного опору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Журавлева Л.В. Ураження міокарда на фоні цукрового діабету: фокус на патогенетичні та діагностичні особливості кардіоміопатії / Л.В. Журавлева, Н.В. Сокольнікова // *Ліки України*. 2013. № 6 (172). С. 4-8.
2. Патогенетичні механізми та ознаки серцево-судинних уражень при цукровому діабеті 2-го типу / [Л.В. Шкала, Г.І. Мишанич, О.В. Шкала та ін.] // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. № 3 (14). С. 235-239.
3. Корж О.М. Профілактика серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті: роль глікемічного контролю / О.М. Корж // *Сімейна медицина*. 2019. № 1 (81). С. 76-79.



4. Фадєєнко Г.Д. Ураження гастродуоденальної ділянки у хворих на цукровий діабет: клініко-популяційні аспекти / Г.Д. Фадєєнко, В.А. Чернишов // *Ліки України*. 2011. № 7 (153). С. 48–50.
5. Трофологічний статус хворих на хронічний панкреатит біліарного генезу / [Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук, Н. Є. Боцюк та ін.] // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2015. № 1. С. 142-143.
6. Журавльова Л.В. Цукровий діабет 2-го типу та хронічний панкреатит: одна залоза – дві проблеми / Л.В. Журавльова, Ю.О. Шеховцова // *Ліки України*. 2014. № 9 (185). С. 11-14.
7. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / [D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull et al.] // *J.Am. Coll. Cardiol.* 1994. № 24 (6). P. 1468-1474.
8. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy. *Vase. Med.* 2000. № 5. P. 49-53.
9. Цукровий діабет 2 типу / [М.К. Хобзей, М.В. Гульчій, А.В. Степаненко та інші.] / Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Київ; 2012. 118 с.
10. Цукровий діабет 2 типу / [М.В. Гульчій, Л.Ф. Матюха, В.З. Нетяженко та інші.] / Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2012. 343 с.

REFERENCE

1. Zhuravlyova LV, Sokolnikova NV. Myocardial Damage in Diabetes Mellitus: Focus on the Pathogenetic and Diagnostic Features of Cardiomyopathy. *Medicines of Ukraine*. 2013; 6 (172): 4-8. (in Ukrainian).
2. Shkala LV, Mishanich GI, Shkala OV, Cherpak OV, Karapetyan EA, Volkovskaya TG Pathogenetic mechanisms and signs of cardiovascular disorders in type 2 diabetes mellitus. *International Endocrinology Journal*. 2018; 3 (14): 235-239. (in Ukrainian)
3. Korzh AM The prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: role of glycemic control. *Family medicine*. 2019; 1 (81): 76-79.
4. Fadejenko GD, Chernishov VA Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. *Medicine of Ukraine*. 2011; № 7 (153): 48–50. [in Ukrainian]
5. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. 2016; 2 (40): 54-55. (in Ukrainian).
6. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Hyperadipocytokinemia – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. *Suchasna Gastroenterologija*. 2016; 5 (91): 15-20. (in Ukrainian).
7. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction. *J.Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24 (6): 1468-1474.
8. Cooke JP The endothelium: a new target for therapy. *Vase. Med.* 2000; 5: 49-53.
9. Hobzej M.K., Guljchij M.V., Stepanenko A.V. et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kyiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
10. Hobzej M.K., Matyuha L.F., Netjazhenko V.Z. et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kyiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>

Отримано 12.05.2021 р.



УДК 618-002:616.98:579.61
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.60-63

СТАН МІКРОБІОТИ В ЖІНОК ІЗ УРОГЕНІТАЛЬНИМИ МІКСТ-ІНФЕКЦІЯМИ

Бисага Н.Ю., Корчинська О.О.

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

Резюме. *Вступ.* До складу мікробіоти статевих та сечовивідних органів жінок фертильного віку з хронічними запальними захворюваннями статевих органів входять мікроорганізми, що у великій кількості при певних умовах можуть бути причиною значних порушень репродуктивного здоров'я. Складність сучасного життя, що полягає у змінах соціально-економічних умов, погіршенні екологічної ситуації та розповсюдженні інфекцій, у тому числі і тих, які передаються статевим шляхом, призводять до зменшення кількості жінок, для яких настання вагітності і пологів перебігають без ускладнень.

Мета дослідження. Вивчення стану мікробіоти в жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи. У ході відкритого порівняльного рандомізованого дослідження нами було обстежено 90 жінок репродуктивного віку, які звернулися для амбулаторного лікування в жіночі консультації м. Ужгород.

Результати досліджень. Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) є актуальною проблемою в сучасній гінекології, оскільки вони займають перше місце в її структурі (до 70%), а також призводять до серйозних віддалених ускладнень. Серед них необхідно відзначити безпліддя, синдром хронічного тазового болю, позаматкову вагітність, невиношування вагітності.

Висновки. Спостерігається велика частота одночасного ураження кількох анатомічних ділянок одними і тими самими патогенами: піхва, шийка матки, уретра, сечовий міхур, що вимагає мультидисциплінарного підходу до лікування із залученням суміжних спеціалістів.

Ключові слова: урогенітальні інфекції, мікробіота, запальні захворювання органів малого тазу.

Microbiotic condition in women with urogenital mixt infections

Byssaha N.Y., Korchyynska O.O.

Abstract. *Introduction.* The genital and urinary microbiota of women of childbearing age with chronic inflammatory diseases of the genital organs include microorganisms, which in large quantities under certain conditions can cause significant reproductive health problems. The complexity of modern life, which consists in changes in socio-economic conditions, deteriorating environmental conditions and the spread of infections, including those that are sexually transmitted, lead to a decrease in the number of women for whom pregnancy and childbirth proceed without complications.

The aim of the study. Study of the state of the microbiota in women with urogenital mixed infections.

Materials and methods of research. In an open comparative randomized study, we examined 90 women of reproductive age who sought outpatient treatment at a women's clinic in Uzhhorod.

Research results and their discussion. Inflammatory diseases of the pelvic organs (PID) are an urgent problem in modern gynecology, as they occupy the first place in its structure (up to 70%), and also lead to serious long-term complications. Among them are infertility, chronic pelvic pain syndrome, ectopic pregnancy, miscarriage.

Conclusions: there is a high frequency of simultaneous lesions of several anatomical areas by the same pathogens: vagina, cervix, urethra, bladder, which requires a multidisciplinary approach to treatment with the involvement of related specialists.

Key words: urogenital infections, microbiota, inflammatory diseases of the pelvic organs.

Вступ

У структурі первинної захворюваності 50–70% випадків припадає на вікову групу пацієнтів 15–29 років. Термін “урогенітальні інфекції” об'єднує захворювання, відмінною рисою яких є ознаки ураження слизових обо-

лонок сечовивідних та статевих шляхів. Перебіг цих захворювань нерідко ускладнюється залученням до запального процесу верхніх відділів генітального і сечовидільного трактів, а також прямої кишки. Факторами ризику, що сприяють розвитку даної патології, слід



вважати ранній початок статевого життя підлітками, часта зміна статевих партнерів, нехтування засобами бар'єрної контрацепції, алкоголь, куріння, наркоманія, авітаміноз, недостатнє харчування, стреси, зниження імунітету [1, 2].

Мета дослідження

Вивчення стану мікробіоти в жінок із урогенітальними мікст-інфекціями.

Матеріали та методи

У ході відкритого порівняльного рандомізованого дослідження нами було обстежено 90 жінок репродуктивного віку, які звернулися для амбулаторного лікування в жіночі консультації м. Ужгород. Пацієнтки були розділені на дві репрезентативні клінічні групи: основну склали 60 пацієнток із скаргами, що свідчили про запальні ураження урогенітального тракту; до групи контролю увійшли 30 пацієнток без ознак запального процесу сечовивідних та статевих шляхів. Дане дослідження проводили з дотриманням етичних норм і правил, прийнятих для медико-біологічних досліджень.

Результати досліджень

Запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) є актуальною проблемою в сучасній гінекології, оскільки вони займають перше місце в її структурі (до 70%), а також призводять до серйозних віддалених ускладнень. Серед них необхідно відзначити безпліддя, синдром хронічного тазового болю, позаматкову вагітність, невиношування вагітності [3, 4]. На найбільшу увагу заслуговують урогенітальні інфекції, які клінічно проявляються у вигляді кольпіту, цервіциту, хронічного сальпінгоофориту, циститу, безсимптомної бактеріурії, хронічного і гестаційного пієлонефриту, а також екстрагенітальних вогнищ інфекцій, які, у свою чергу, спричиняють тяжкі перинатальні ускладнення та наслідки, якщо вчасно їх не виявити і не лікувати.

Урогенітальна мікрофлора (мікробіота) є складною динамічною екосистемою. Вона включає в себе нормальну/резидентну флору, яка, у свою чергу, поділяється на облігатну та факультативну. За певних фізіологічних станів до складу урогенітальної мікробіоти входить транзиторна флора. Набута флора може бути представлена умовно-патогенними мікроор-

ганізмами [2]. На стан і склад вагінальної мікробіоти впливає велика кількість ендогенних та екзогенних факторів, які підлягають або не підлягають модифікації. Як відомо, домінуючим мікроорганізмом вагінального мікробіому є різні види лактобактерій (*Lactobacillus* spp.): *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*. У значно меншій кількості у нормі наявні інші види: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomycetes*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* [5-7].

Склад урогенітальної мікробіоти здорової жінки може мати особливості залежно від фази менструального циклу і вікового періоду [2, 8]. Оптимальна кількість та видовий склад лактобактерій забезпечує кислотність вагінального секрету у межах 4–4,5, формування бар'єра для фіксації умовно-патогенної та патогенної флори до вагінальних епітеліоцитів, бере участь у низці імунних механізмів [2, 9]. Склад мікробіому міцно взаємопов'язаний зі станом слизової оболонки піхви, який залежить, у першу чергу, від рівнів статевих гормонів, зокрема естрогенів. Останні стимулюють проліферацію багат шарового плоского епітелію і продукцію у поверхневих клітинах глікогену, який є субстратом для життєдіяльності лактобактерій [2, 10]. Під час дослідження урогенітальної мікрофлори вищевказаних груп спостерігалася така картина: у пацієнток основної групи було наявне порушення співвідношення резидентної та факультативної флори (дизбіоз) на тлі пограничних змін слизової оболонки піхви, зумовлених переважно гормональним дисбалансом, що проявлялося патологічними вагінальними виділеннями, а також дизуричними явищами; натомість, у пацієнток контрольної групи, урогенітальна флора була насичена значною кількістю лактобактерій (90%). Відомо, що вагінальний дизбіоз збільшує вірогідність колонізації облігатно-патогенною флорою. Нещодавно отримано дані про можливий вплив домінування певних видів факультативної вагінальної флори на персистенцію вірусу папіломи людини та його канцерогенний потенціал [3, 4].

Вік пацієнток, які брали участь у дослідженні, був: основна група – середній вік склав $24 \pm 1,2$ року; контрольна група – серед-



ній вік становив $23 \pm 1,1$ року. У жіночу консультацію пацієнтки основної групи зверталися на 1-3-ий день хвороби (середня кількість – $2,16 \pm 0,08$ дня). З анамнезу відомо, що 32 (53%) пацієнтки основної групи мали обтяжений гінекологічний анамнез і раніше зверталися за медичною допомогою з приводу запальних захворювань (кольпіт, цервіцит, хронічний сальпінгоофорит, цистит), у порівнянні з контрольною, де анамнез не був обтяжений. При звертанні пацієнтки основної групи пред'являли скарги на виділення з піхви – 56 (94%) жінок; свербіж, печіння в ділянці статевих органів – 58 (97%); прискорене сечовипускання – 55 (92%); дизурію – 58 (97%); біль, пов'язаний із статевим актом – 60 (100%) пацієнток. Спостерігалася особливість серед пацієнток основної групи, у порівнянні з контрольною щодо наступного: більшість пацієнток основної групи були самотніми – 45 жінок (75%), через наявність безконтрольних статевих відносин, велика кількість партнерів; пацієнтки контрольної групи – 27 заміжні (90%), один статевий партнер; соціально-економічний статус жінок основної групи був нижчий, ніж у контрольній групі.

При вивченні преморбідного фону у 48 (80%) пацієнток основної групи відзначався перенесений двосторонній сальпінгоофорит із проведенням в амбулаторних умовах антибактеріальної, протизапальної терапії, у 17 (28%) хворих на тлі перенесеного запального процесу органів малого тазу спостерігалася порушення менструального циклу за типом дисменореї. У пацієнток контрольної групи запальних процесів органів малого тазу (ОМТ) не спостерігалася, так само, як порушення оваріально-менструального ци-

клу (збережена нормальна менструальна функція).

Під час первинного візуального і кольпоскопічного огляду виявлено гіперемію і набряк слизової оболонки піхви у 60 (100%) пацієнток основної групи, ектопія циліндричного епітелію візуалізувалася в 25 (42%) випадків, незакінчена зона трансформації – в 23 (38%) випадках. Цитологічна картина у даних жінок відзначалася лише II типу (60 пацієнток/100%), чистота піхви – III-IV типу. У жінок контрольної групи кольпоцитологія була без зауважень, нормальна кольпоскопічна картина.

Висновки

Діагностичні дослідження щодо кількісного та якісного складу мікробіоти статевих органів у жінок репродуктивного віку та своєчасне виявлення патогенів, що викликають запальні процеси статевих органів будуть сприяти вибору раціональної фармакотерапії. Усе вищевикладене дозволяє стверджувати, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів ведуть до важких змін у репродуктивній системі жінки – безплідності, порушення менструальної функції, полікістозу яєчників, фіброміоми матки, гіперпластичних процесів ендометрію, утворенню злук у ділянці органів малого тазу.

Перспективи подальших досліджень: імунна система жінок із хронічною урогенітальною інфекцією у стані поза вагітністю відповідає наявності інфекційного процесу змінами на системному рівні. Такі зміни є ознаками інфекційного процесу, їх слід вважати природними і неможливо розглядати як чинники інфекції, а лише як її наслідки й ознаки специфічного або неспецифічного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Албота О.М., Бербець А.М. Можливість використання вагінальної таблетки мікронізованого прогестерону при бактеріальному вагінозі у вагітних // *Жіночий лікар*. К., 2016. № 5 (67). С. 48-50.
2. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Дымент Г.С. Микробиом и здоровье женщины / Репродуктивна ендокринологія. Альманах репродуктивного здоров'я. К., 2015. С. 26-48.
3. Rossignol L., Vaux S., Maugat S. et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.) // *Infection* 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007/s15010-016-0910-2.
4. Вовк І.Б., Горбань Н.Є., Кондратюк В.К. та ін. Оптимізація комплексного лікування запальних захворювань геніталій у жінок репродуктивного віку // *ДУ Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України. Інформаційний лист №8*. 2015.



5. Антоненко И.В. Патогенетические аспекты лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов на современном этапе // *Репродуктивная эндокринология*. 2016. № 4 (30). С. 70-72.
6. Коган Б.Г. Роль комбинированных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии // *Здоровье женщины*. 2014. № 5 (91). С. 86-90.
7. Майоров М.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: роль комбинированной терапии // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2017. № 2 (107). С. 58-64.
8. Володина Т.А., Саськова П.В., Иванова Е.В. Урогенитальный хламидиоз: современное состояние вопроса (обзор) // *Фармация и фармакология*. 2014. №6 (7). С. 66-73.
9. Geerlings, S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections // *Microbiol Spectr* 4 (2016). DOI: 10.1128/
10. Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women // *BMJ* 346 (2013): f3140. DOI: 10.1136.

REFERENCES

1. Albota O.M., Berbets A.M. Mozhlyvist vykorystannia vahinalnoi tabletky mikronizovanoho prohesteronu pry bakterialnomu vahinozi u vahitnykh [The possibility of using a vaginal tablet of micronized progesterone in bacterial vaginosis in pregnant women]. *Zhinochyi likar*. 2016; 5 (67):48-50. (In Ukrainian).
2. Yankovskiy D.S., Shyrobokov V.P., Antypkyn Yu.H., Tatarchuk T.F., Дымент Н.С. Микробиом у здорове жіншчупы [Microbiome and women's health]. *Reproduktyvna endokrynolohiia Almanakh reproduktyvnoho zdorovia*. 2015:26-48. (In Russian).
3. Rossignol, L., Vaux, S., Maugat, S., et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study (n.d.) // *Infection* 45.1 (2017): 33-40. DOI: 10.1007/s15010-016-0910-2.
4. Vovk I.B., Horban N.Ie., Kondratiuk V.K. ta in. Optymizatsiia kompleksnoho likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan henitalii u zhinok reproduktyvnoho viku [Optimization of complex treatment of inflammatory diseases of the genitals in women of reproductive age]. *DU Instytut pediatrii, akusherstva i hinekolohii NAMN Ukrainy. Informatsiinyi lyst №8*. 2015. (In Ukrainian).
5. Antonenko Y.V. Patohenetycheskye aspekty lecheniya vospalytelnykh zabolevaniy vnutrennykh zhenskykh polovykh orhanov na sovremennom etape [Pathogenetic aspects of the treatment of inflammatory diseases of the internal female genital organs at the present stage]. *Reproduktyvnaia endokrynolohiia*. 2016; 4 (30):70-72. (In Russian).
6. Kohan B.H. Rol kombynyrovannykh sredstv v kompleksnom lechenyy vospalytelnykh zabolevaniy zhenskykh polovykh orhanov smeshannoi etyolohyy [The role of combined agents in the complex treatment of inflammatory diseases of female genital organs of mixed etiology]. *Zdorove zhenshchyny*. 2014; 5 (91):86-90. (In Russian).
7. Maiorov M.V. Vospalytelnye zabolevaniya orhanov maloho taza: rol kombynyrovannoi terapiyy [Pelvic inflammatory disease: the role of combination therapy]. *Medytsynskyye aspekty zdorovia zhenshchyny*. 2017; 2 (107):58-64. (In Russian).
8. Volodyna T.A., Saskova P.V., Yvanova E.V. Urohenyitalnyi khlamydyoz: sovremennoe sostoianye voprosa (obzor) [Urogenital chlamydia: current state of the art (review)]. *Farmatsyia y farmakolohiia*. 2014; 6 (7):66-73. (In Russian).
9. Geerlings, S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections // *Microbiol Spectr* 4 (2016). DOI: 10.1128.
10. Gupta, K., Trautner, B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women // *BMJ* 346 (2013): f3140. DOI: 10.1136.

Отримано 15.03.2021 р.



УДК 616.391-053.51:(546.41+577.161.2)-036
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.64-71

СУБКЛІНІЧНИЙ ДЕФІЦИТ КАЛЬЦІЮ ТА ВІТАМІНУ Д У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Титуса А.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Резюме. *Вступ.* Харчування відіграє значну роль у питанні повноцінного розвитку і зростання школярів, здійснюючи певний програмуєчий вплив на показники їхнього здоров'я, фізичного і розумового розвитку, працездатність і успішність.

Мета дослідження: визначити рівень добового споживання кальцію та вітаміну Д у школярів початкової школи та поширеність субклінічного дефіциту кальцію та вітаміну Д у дітей молодшого шкільного віку.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 173 дитини молодшого шкільного віку (середній вік – $9,02 \pm 1,63$; серед них 42,2% хлопчиків та 57,8% дівчаток) зі шкіл міста Львова. Усім дітям проведено оцінку харчової поведінки та харчових звичок, аналіз їхнього харчування за допомогою ліцензованої програми Dietplan 7. 52 дітям визначено рівень загального та іонізованого кальцію та вітаміну Д у крові, а також визначення кальцію у волоссі.

Результати досліджень. Після оцінювання результатів 3-денного меню учнів молодших класів нами було встановлено, що середнє добове споживання кальцію становило $727,7 \pm 264,4$ мг, а вітаміну Д – $2,6 \pm 1,8$ мкг. Так, у 16,8% дітей добове надходження кальцію було в межах вікової норми, у 21,4% дітей – більше норми, у 61,8% дітей – менше норми, а добове надходження вітаміну Д – у 4%, 4% та 92% дітей відповідно. Цікавим виявився той факт, що була виявлена достовірна різниця за споживанням кальцію серед хлопчиків та дівчат. Так, добове споживання кальцію серед дівчат становило $671,5 \pm 213,5$ мг (що характеризує значний дефіцит надходження мікроелементу) та $803,7 \pm 308,3$ мг серед хлопчиків ($p \leq 0,01$).

Висновки. У всіх школярів початкової школи (92%) було зменшення добового споживання вітаміну Д, що додатково могло негативно впливати на метаболізм кальцію і процеси, що пов'язані з ним. Зважаючи на значення кальцію та вітаміну Д у підтриманні багатьох фізіологічних процесів в організмі, такі субклінічні зміни його вмісту можуть призвести до порушень фізіологічного стану дитини.

Ключові слова: школярі, харчування, дефіцит, кальцій, вітамін Д.

Subclinical calcium and vitamin d deficiency in primary school age children

Tytusa A.V.

Abstract. *Introduction.* Nutrition plays a significant role in the full development and growth of schoolchildren, exerting a certain programming influence on the indicators of their health, physical and mental development, efficiency and success.

Purpose. To determine the level of daily intake of calcium and vitamin D in primary schoolchildren and the prevalence of subclinical calcium and vitamin D deficiency in primary school children.

Results. 173 children of primary school age (mean age - 9.02 ± 1.63 ; among them 42.2% of boys and 57.8% of girls) from schools of the city of Lviv were observed. All children were assessed for eating behavior and eating habits, analysis of their diet using the licensed program Dietplan 7. The level of total and ionized calcium and vitamin D in the blood was determined in 52 children, as well as the determination of calcium in the hair. The average daily intake of calcium was 727.7 ± 264.4 mg, and vitamin D - 2.6 ± 1.8 μ g. Deficiency of daily calcium intake was observed in 61.8% of schoolchildren, deficiency of daily intake of vitamin D in 92% of schoolchildren. Significantly lower daily calcium intake was determined in girls compared to boys (671.5 ± 213.5 mg and 803.7 ± 308.3 mg, respectively, $p \leq 0.01$).

Conclusion. All schoolchildren (92%) had a reduction in daily vitamin D intake, which could further adversely affect calcium metabolism and related processes could be affected. In maintaining many physiological processes in the body, such subclinical changes in its content, can lead to disorders of the physiological state of the child due to the importance of calcium and vitamin D.

Key words: schoolchildren, nutrition, deficiency, calcium, vitamin D.

Вступ

Кальцій необхідний для багатьох біологічних процесів в організмі людини, зокрема для забезпечення структури кісток та зубів, передачі нервових сигналів, скорочення м'язів, регуляції ферментативної діяльності та згортання крові [1]. Більша кількість харчового кальцію часто рекомендується немовлятам та дітям для забезпечення усіх процесів росту та розвитку, людям похилого віку для лікування /профілактики остеопорозу та вагітним / годуючим жінкам для забезпечення підвищених фізіологічних потреб [2, 3]. Дієтичні рекомендації щодо кальцію широко варіюють у всьому світі [3]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує вагітним жінкам, які проживають у регіонах з

низьким споживанням кальцію, додатково вживати 1,5-2,0 г елементарного кальцію на добу з 20-го тижня вагітності та до пологів, щоб зменшити ризик гестозу [4].

Існують докази того, що дефіцит кальцію має значення у розвитку хронічної гіпертензії, інсулінорезистентності, ожиріння та раку товстої кишки [1]. Більш актуальними для країн, що розвиваються, є потенційна роль кальцію в розвитку рахіту та остеомалачії, гіпертензивних розладах під час вагітності, остеопорозі [1], обмеженні внутрішньоутробного росту та передчасних пологах [5]. У середовищах, де є поширений екстремальний дефіцит кальцію, ці розлади можуть бути пов'язані між собою як у середині покоління, так і між ними (рис. 1) [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

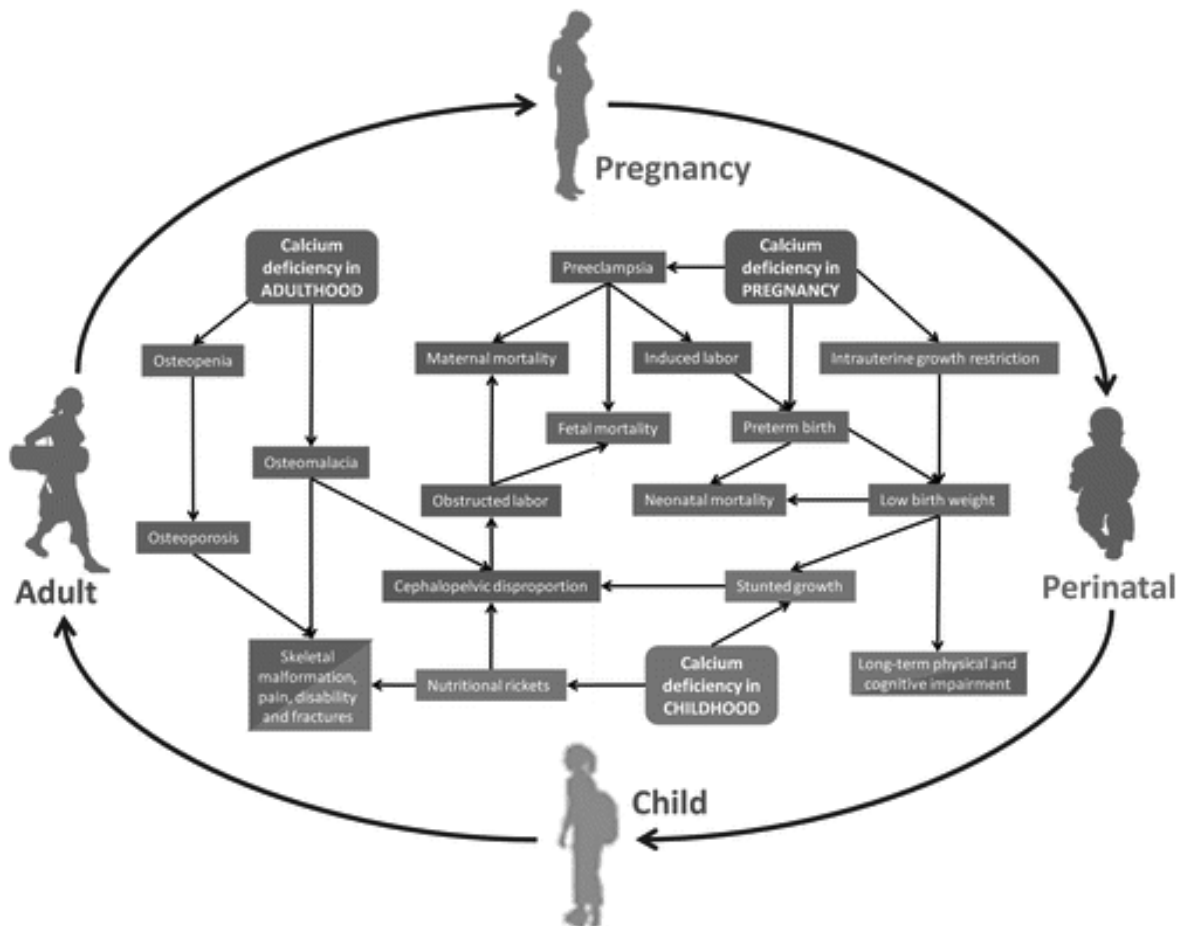


Рис. 1. Потенційні наслідки дефіциту кальцію в середині поколінь та між поколіннями (Sabri Bromage та співавт. 2016).

Під час вагітності сильний дефіцит кальцію може загрожувати матері (збільшення ризику гестозу [6, 7] – важливої причини материнської смертності в регіонах, що розвиваються) [8] та плоду (дефіцит кальцію може сприяти спонтанним передчасним пологам [6], а гестоз – втраті плоду [8] або ме-

дикаментозно індукованим передчасним пологам [8], останні збільшують ризик смертності новонароджених [9]. Передчасні пологи та обмеження внутрішньоутробного росту (останнє може бути наслідком дефіциту кальцію під час вагітності) [10] сприяють низькій масі при народженні, що пов'язано з різ-



ними довгостроковотерміновими фізичними та когнітивними наслідками [11], включаючи затримку росту (може бути пов'язано з дефіцитом кальцію в дитячому віці) [12, 13]. Кальцій-дефіцитні діти мають більш високий ризик розвитку рахіту навіть за відсутності гіповітамінозу D [14], що може призвести до больового синдрому, розвитку кісткових деформацій та переломів протягом усього життя. Хвороби скелету можуть посилюватися, якщо дефіцит кальцію зберігається у підлітковому та зрілому віці, рахіт переходить в остеомалію [15]. Дефіцит кальцію в зрілому віці може також сприяти іншій патології – остеопенії, яка може перерости в остеопороз. Остеопороз та остеомалія є сприяючими факторами розвитку спектру гострих та хронічних захворювань опорно-рухового апарату [16]. Цикл повторюється знову та знову [17]. І лише рівень кальцію у грудному молоці є відносно захищеним навіть у матерів, які споживають дуже мало кальцію [18].

Кальцій – це найпоширеніший мінеральний елемент в організмі, який становить 1–2% від загальної маси тіла [19]. Загалом, 99% кальцію міститься в скелеті та зубах у вигляді фосфату кальцію, який забезпечує їхню жорсткість, а решта 1% кальцію знаходиться в позаклітинному середовищі [20]. Концентрація кальцію в організмі систематично регулюється паратиреоїдним гормоном, вітаміном D та кальцитоніном [21], а відкладення кальцію залежить від багатьох факторів, особливо віку, рівню натрію та наявності деяких тваринних білків [22].

Депонування кальцію в кістках залежить від швидкості росту: так, від народження і до віку 30 років у скелеті накопичується близько 150 мг кальцію на добу [23], під час зрілості (30-50 років) поглинання кальцію змінюється

і прямо залежить від рівня його споживання, а в літньому віці (понад 50 років) баланс кальцію стає негативним – кістки частіше втрачають кальцій [24]. Отже, споживання кальцію в дитинстві та підлітковому віці є критичним, і адекватне його споживання в цей період життєвого циклу є надзвичайно важливим для забезпечення позитивного балансу кальцію, доброї щільності кісток, необхідної для консолідації скелету [25] та зменшення ризику переломів та остеопорозу в подальшому [26].

У дитячому віці одним з найважливіших харчових ризиків є погані харчові звички, оскільки діти схильні до пропускання прийомів їжі, вживання великої кількості перероблених продуктів та дотримання певних дієт [27], що сприяє недостатньому споживанню кальцію та, як наслідок, проблемам росту у дітей та підлітків [28]. Кальцій присутній у багатьох продуктах харчування, але молоко та молочні продукти, такі як йогурт, сир, є найкращим джерелом кальцію (~ 1150 мг / л), оскільки тут він є більш доступним та легше засвоюється в організмі. Кальцій також присутній у деяких овочах, а також у борошні, квасолі, яйцях та рибі. Мінеральна питна вода є альтернативним джерелом кальцію для деяких груп населення [29].

Рекомендації щодо споживання кальцію у всьому світі залежать від віку, статі та деяких генетичних та екологічних факторів. Відповідно усі рекомендації окреслюють важливість високого споживання кальцію для поліпшення мінеральної щільності кісток. Адекватне споживання кальцію становить близько 1000 мг / день для дітей у віці від 6 до 8 років і близько 1300 мг / день для дітей у віці від 9 до 18 років [30].

Існує низка факторів, які впливають на всмоктування кальцію в організмі (табл. 1) [31, 32].

Таблиця 1

Дієтичні фактори, які впливають на баланс кальцію в організмі

	ЗМЕНШЕННЯ	ЗБІЛЬШЕННЯ
АБСОРБЦІЯ Ca	клітковина фітати оксалати кофеїн фосфор залізо	лактоза вуглеводи лізин
ЕКСКРЕЦІЯ Ca	фосфор лужне рН	протеїн натрій хлориди кисле рН



Вітамін D, а саме молекула 1,25- (ОН) 2D3 – це гормон, який регулює метаболізм кальцію та фосфору в організмі. З огляду на це, його основною функцією є підтримка рівнів кальцію та фосфору в сироватці крові для забезпечення умов щодо більшості його метаболічних функцій, включаючи мінералізацію кісток [9, 16]. Оскільки він бере участь у зростанні скелета, вітамін D вкрай необхідний у дитинстві та підлітковому віці [33].

Нормальний рівень вітаміну D у сироватці крові забезпечує поглинання 30% кальцію з їжі, а в періоди росту – понад 60–80% [34]. Ось чому дефіцит вітаміну D у дитячому віці може спричинити затримку росту та порушення функції кісток та підвищення ризику переломів у зрілому віці [35].

Мета дослідження

Визначити рівень добового споживання кальцію та вітаміну D у школярів початкової школи та поширеність субклінічного дефіциту кальцію та вітаміну D у дітей молодшого шкільного віку з метою проведення своєчасної корекції.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилось 173 дитини молодшого шкільного віку (середній вік – $9,02 \pm 1,63$; серед них 42,2% хлопчиків та 57,8% дівчаток), які навчалися у загальноосвітніх школах міста Львова. Усім дітям проводилось анкетування спеціально розробленою анкетною, яке дозволило оцінити харчову поведінку та харчові звички школярів молодшої школи. Наступним етапом був проведений ретельний аналіз їхнього харчування, зокрема споживання вітаміну D та кальцію за допомогою ліцензованої програми Dietplan 7. Dietplan 7 – це комплексний, якісний та простий у використанні пакет програмного забезпечення для аналізу харчування, страв, меню та особистих харчових щоденників. Для визначення харчової цінності раціону батьки ретельно записували харчування дитини протягом 3 днів (2 будні і 1 вихідний день), з використанням спеціально розроблених щоденників (рис. 2) та електронних ваг для зважування продуктів харчування, які з'їла дитина. Ретельно записувалися усі страви/продукти або напої, які з'їла чи випила дитина, їх склад, вага або об'єм.

Наступним етапом дослідження було визначення загального та іонізованого кальцію

та вітаміну D у крові, а також визначення кальцію у волоссі шляхом спектрального аналізу. Ці методи обстеження проводились 52 дітям молодшого шкільного віку (42% хлопчиків та 58% дівчаток), батьки яких дали згоду на інвазивне втручання.

Результати досліджень

Харчування є одним з основних факторів гармонійного росту та розвитку дитячого організму. Крім того, повноцінне різноманітне харчування є і фактором профілактики та лікування багатьох захворювань. Саме тому таким важливим завданням є своєчасне визначення дефіцитних станів у дітей.

Важливою ознакою здоров'я дитини та адаптації до шкільного навчання є її апетит. У нашому дослідженні порушення апетиту мали 28,9% школярів початкової школи, при цьому знижений або поганий апетит мали 23,6%, надмірний – 5,3% дітей. Вдома практично усі діти їли страви, що і уся сім'я. Значна кількість дітей (78,9%) мали шкідливу звичку їсти переглядаючи телевізійні програми, 83,7% дітей зазвичай їли на ніч.

Як відомо, дітям не рекомендують дотримання дієти без істотних медичних показів. За даними нашого анкетування, в початковій школі 11,6% школярів дотримувались специфічної дієти. Так, 1,6% школярів знаходились на низькокалорійній, 4,7% на гіпоалергенній, 0,6% на вегетаріанській і 4,7% на інших дієтах. Враховуючи, що будь-яка дієта порушує принципи здорового харчування, обмежуючи поступлення певних нутрієнтів або обумовлюючи надлишкове надходження інших, це може сприяти розвитку дефіциту споживання окремих нутрієнтів у цієї групи дітей або порушень метаболізму, що обумовлює необхідність регулярних консультацій дитячого дієтолога та збагачення харчування дієтичними добавками. За суб'єктивною оцінкою батьків, 13,7% були не задоволені харчуванням дітей вдома, 50% батьків – харчуванням у школі. 23,2% школярів регулярно вживали вітаміни, 11,6% – пробіотики, 10% – мінеральні комплекси, 4,7% – харчові добавки.

Нормальний індекс маси тіла був визначений у 73,7% школярів, знижений у 9%, збільшений у 17,3% дітей.

Згідно з сучасними рекомендаціями, діти у віці 6 років мають споживати 800 мг кальцію та 10 мкг вітаміну D на добу. У віці 7–10 років добові потреби зростають щодо каль-



цію до 1000 мг на добу, тоді як потреба у вітаміні D дещо зменшується – до 4 мкг на добу.

Після оцінювання результатів 3-денного меню учнів молодших класів нами було встановлено, що середнє добове споживання кальцію становило $727,7 \pm 264,4$ мг, а вітаміну

D – $2,6 \pm 1,8$ мкг. Так, у 16,8% дітей добове надходження кальцію було в межах вікової норми, у 21,4% дітей – більше норми, у 61,8% дітей – менше норми, а добове надходження вітаміну D – у 4%, 4% та 92% дітей відповідно (рис. 2).

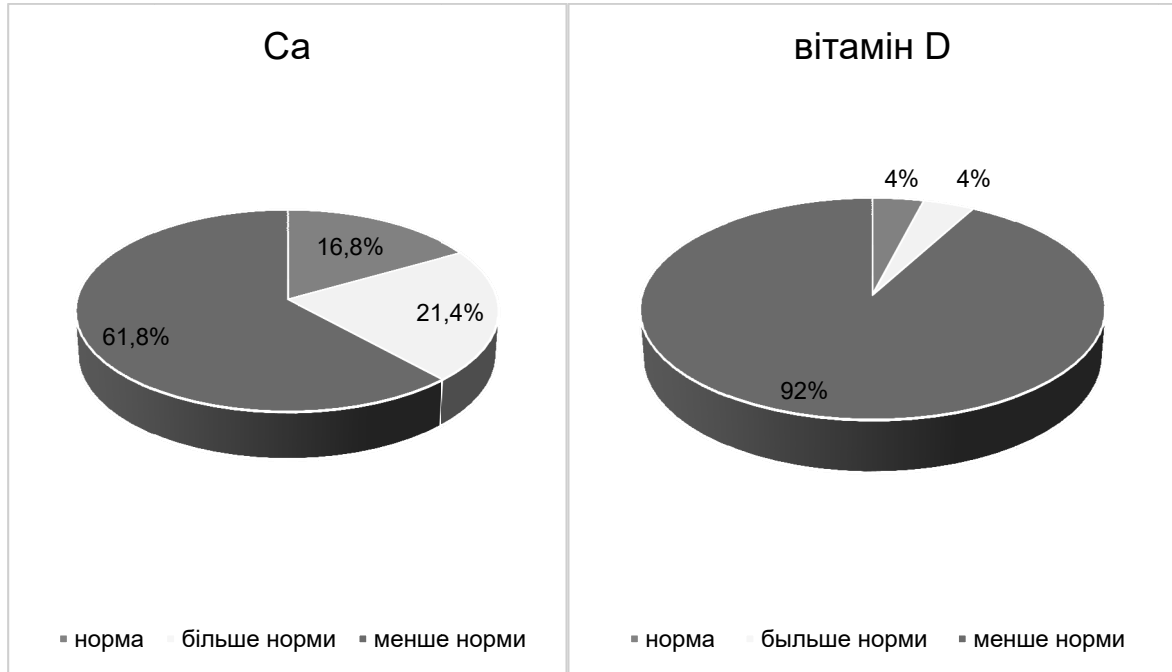


Рис. 2. Добове споживання кальцію та вітаміну D дітьми молодшого шкільного віку за результатами оцінки 3-денного харчування за допомогою Dietplan 7.

Цікавим виявився той факт, що була виявлена достовірна різниця за споживанням кальцію серед хлопчиків та дівчаток (рис. 3). Так, добове споживання кальцію серед дівча-

ток становило $671,5 \pm 213,5$ мг (що характеризує значний дефіцит надходження мікроелементу) та $803,7 \pm 308,3$ мг серед хлопчиків ($p \leq 0,01$).

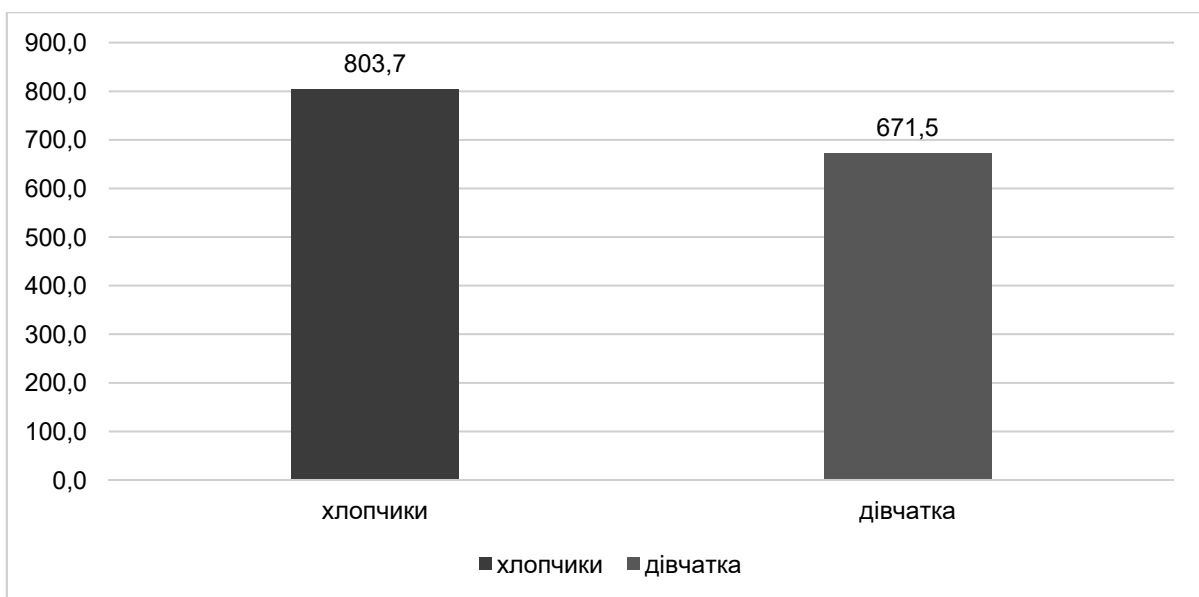


Рис. 3. Добове споживання кальцію залежно від статі за результатами оцінки 3-денного харчування за допомогою Dietplan 7 ($p \leq 0,01$).



При розподілі дітей по класах нами було встановлено, що найбільший дефіцит надходження кальцію був виявлений серед першокласників (табл. 2). Також була виявлена

достовірна різниця в добовому споживанні кальцію між дівчатками та хлопцями 4-го класу і становила $653,4 \pm 222,5$ мг та $883,7 \pm 354,8$ мг ($p < 0,01$) відповідно.

Таблиця 2

Добове споживання кальцію та вітаміну D серед дітей молодшого шкільного віку за результатами оцінки 3-денного харчування за допомогою Dietplan 7

	1-ий клас (n=49)	2-ий клас (n=37)	3-ій клас (n=28)	4-ий клас (n=59)	1-4-і класи (n=173)
Кальцій, мг/добу	$641,2 \pm 195,5$	$776,6 \pm 273,5$	$771,1 \pm 251$	$747,1 \pm 303,3$	$727,7 \pm 264,4$
Вітамін D, мкг/добу	$2,5 \pm 1,7$	$2,2 \pm 1,4$	$2,3 \pm 1,5$	$3,1 \pm 2,1$	$2,6 \pm 1,8$

При біохімічному дослідженні крові середній вміст загального кальцію становив $2,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($N = 2,2 - 2,7$ ммоль/л), іонізованого – $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л ($N = 1,16 - 1,32$ ммоль/л), вітаміну D – $20,5 \pm 6,2$ нг/мл ($N > 20$ нг/мл) у сироватці крові. Тобто усі показники знаходилися на нижній межі норми.

А при спектральному аналізі волосся на кальцій було виявлено його знижений середній вміст у дітей – $295,0 \pm 165,0$ мг/кг (табл. 3). Причому вміст кальцію у волоссі дівчаток був нижчим ($288,1 \pm 156,8$ мг/кг), ніж у хлопчиків ($304,3 \pm 182,5$ мг/кг), що корелює з отриманими результатами щодо добового споживання кальцію залежно від статі.

Таблиця 3

Рівень кальцію у волоссі дітей молодшого шкільного віку за результатами його спектрального аналізу

Учні молодшого шкільного віку (N=300-700 мг/кг)				
Кальцій у волоссі, %	↑	↓	N	295,0 ± 165,0 мг/кг
	5,8	53,8	40,4	

Таким чином, нами було виявлено значний відсоток дітей із дефіцитом споживання кальцію та вітаміну D, що призводило до зниження його рівня в крові та волоссі. В той же час відомо, що кальцій бере участь у формуванні скелета, згортанні крові, діяльності нервової, м'язової систем, обміні речовин. При дефіциті кальцію може спостерігатися підвищена крихкість кісток, нігтів, зубів, деформація хребта, зменшення темпів росту, зміни у психічній діяльності, зменшення здатності до навчання, порушення сну, ураження шкіри. Знижують засвоєння кальцію D₃, гіповітаміноз, стрес, зменшення фізичної активності, гіпоацидність шлункового соку, надлишок Mg, оксалати, фітати, какао, соя, фосфати, кортизон, протисудомні препарати, алкоголь. Кава збільшує виділення кальцію нирками. Сприяють засвоєнню кальцію білкова їжа, залізо, деякі медичні препарати. Продукти, в яких міститься кальцій, це молоко й молочні про-

дукти, сир із сої, капуста, редька, ріпа, часник, інжир, мигдаль, селера, петрушка, шпинат, ламінарія, яєчний жовток, ікра.

Вітамінна недостатність розглядається зараз як патологічний стан, викликаний дефіцитом вітамінів в організмі. Залежно від глибини і важкості вітамінної недостатності виділяють три її форми: авітаміноз, гіповітаміноз і субнормальну забезпеченість вітамінами. Субнормальна забезпеченість вітамінами є доклінічною стадією дефіциту вітамінів, що проявляється, в основному, порушеннями метаболічних і фізіологічних реакцій, в яких бере участь цей вітамін, а також окремими клінічними мікросимптомами. Хоча субнормальна забезпеченість вітамінами не супроводжується вираженими клінічними порушеннями, вона істотно знижує стійкість дітей до дії інфекційних і токсичних чинників, фізичну і розумову працездатність, уповільнює терміни одужання хворих



дітей з різною патологією, сприяє виникненню гострих і загостренню різноманітних хронічних захворювань, у тому числі верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної системи. Дефіцит споживання вітаміну Д може додатково сприяти порушенням у метаболізмі кальцію, процесах мінералізації кісткової тканини, роботі імунної системи.

Висновки

Харчування відіграє серйозну роль у питанні повноцінного розвитку і зростання школярів, здійснюючи певний програмуєчий вплив. Воно не тільки сприяє загальному зміцненню організму дітей, але також може впливати на їхню працездатність і успішність. Достатня кількість поживних речовин і правильна культура споживання їжі не лише вберігають дитину від численних хвороб, а й роблять її бадьорішою і уважнішою.

При аналізі добового споживання нутрієнтів більше ніж у половини школярів (61,8%) початкової школи був визначений дефіцит споживання кальцію, що призвело до чіткої тенденції зменшення кальцію в сироватці крові до нижньої межі норми й істотному зменшенню його вмісту в волоссі. У дівчат дефіцит цього мінералу був більш вираженим.

Практично у всіх школярів початкової школи (92%) було зменшення добового споживання вітаміну Д, що додатково могло негативно впливати на метаболізм кальцію і процеси, що пов'язані з ним.

Зважаючи на значення кальцію та вітаміну Д у підтриманні багатьох фізіологічних процесів в організмі, такі субклінічні зміни його вмісту можуть призвести до порушень фізіологічного стану дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Weaver CM, Heaney RP. Calcium. In: Ross, AC, Caballero, B, Cousins, RJ, Tucker, KI, Ziegler, TR, eds. *Modern Nutrition in Health Disease*. 11th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2014:133–149.
2. Nahar Q, Choudhury, S, Faruque, MO, Sultana, SSS, Siddiquee, MA. *Desirable Dietary Pattern for Bangladesh*. Dhaka, Bangladesh: Bangladesh Institute of Research and Rehabilitation in Diabetes, Endocrine and Metabolic Disorders; 2013.
3. World Health Organization/Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
4. World Health Organization. *Guideline: Calcium Supplementation in Pregnant Women*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
5. Bhutta ZA, Das, JK, Rizvi, A. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013;382(9890):452–477.
6. Hofmeyr, GJ, Lawrie, TA, Atallah, AN, Duley, L, Torloni, MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001059.
7. Imdad A, Bhutta ZA. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(suppl 1):138–152.
8. Mol, BW, Roberts, CT, Thangaratnam, S, Magee, LA, de Groot, CJ, Hofmeyr, GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011. pii: S0140-6736(15)00070-7.
9. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcome. *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
10. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop, J, Ngamjarus, C, Laopaiboon, M, Medley, N. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD007079.
11. Hack M, Klein, NK, Taylor, HG. Long-term developmental outcomes of low birthweight infants. *Future Child*. 1995;5(1):176–196.
12. van Stuijvenberg, ME, Nel, J, Schoeman, SE, Lombard, CJ, du Plessis, LM, Dhansay, MA. Low intake of calcium and vitamin D, but not zinc, iron or vitamin A, is associated with stunting in 2- to 5-year-old children. *Nutrition*. 2015;31(6):841–846.
13. Bueno AL, Czepielewski, MA. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(5):386–394.



14. Pettifor JM . Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 suppl):1725S–1729S.
15. Morris HA, O’Loughlin, PD, Anderson, PH. Experimental evidence for the effects of calcium and vitamin D on bone: a review. *Nutrients.* 2010;2(9):1026–1035.
16. Rosen CJ, Bouillon, R, Compston, JE, Rosen, V, eds. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 8th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2013.
17. Konje JC, Ladipo, OA. Nutrition and obstructed labor. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 suppl):291S–297S.
18. Kovacs CS. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(1):21–51.
19. B. E. C. Nordin, in *Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism*, B. E. C. Nordin, Ed., pp. 1–35, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1976.
20. K. D. Cashman, “Calcium intake, calcium bioavailability and bone health,” *British Journal of Nutrition*, vol. 87, no. S2, pp. S169–S177, 2002.
21. V. Matkovic, J. Z. Ilich, M. B. Andon et al., “Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females,” *American Journal Clinical Nutrition*, vol. 62, no. 2, pp. 417–422, 1995.
22. A. C. Guyton and J. E. Hall, *Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone and Teeth*, Text book of Medical Physiology, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 11th edition, 2006.
23. B. E. C. Nordin, “Calcium and osteoporosis,” *Nutrition*, vol. 13, no. 7-8, pp. 664–686, 1997.
24. J. K. Bass and G. M. Chan, “Calcium nutrition and metabolism during infancy,” *Nutrition*, vol. 22, no. 10, pp. 1057–1066, 2006.
25. V. Matkovic, “Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass,” *American Journal Clinical Nutrition*, vol. 54, no. 1, pp. 245S–260S, 1991.
26. V. Matkovic and R. P. Heaney, “Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior,” *American Journal Clinical Nutrition*, vol. 55, no. 5, pp. 992–996, 1992.
27. A. I. Macias, L. G. Gordillo, and E. J. Camacho, “Eating habits in school-age children and the health education paper,” *Revue Child Nutrition*, vol. 39, pp. 40–43, 2012.
28. World Health Organization, *Estrategia Mundial Sobre Régimen Alimentario, Actividad Física y Salud: Sobrepeso y Obesidad Infantil*, WHO, Geneva, Switzerland, 2016, <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/es/>.
29. O. Block, C. M. Dresser, A. M. Hartman, and M. D. Carroll, “Nutrient sources in the American diet: quantitative data from the NHANES II survey,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 122, no. 1, pp. 13–26, 1985.
30. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium Food and Nutrition Board, in *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*, National Academies Press, Washington, DC, USA, 2011.
31. Branca F, Valtueña S. Calcium, physical activity and bone health - building bones for a stronger future. *Public Health Nutr.* 2001;4:117-23.
32. Food and Nutrition Board and Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Washington, DC: National Academy Press; 2002.
33. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531-7.
34. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678S-88S.
35. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.

Отримано 06.05.2021 р.



УДК 618.14-002:618.11-006.32-089-06-039.71
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.72-77

ПРОФІЛАКТИКА ІНТРА- ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЇДНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ (огляд літератури)

Черняк М. М.

КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» УМР, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Ендометріоз – доброякісне захворювання жіночої репродуктивної системи, основою патогенезу якого є наявність морфологічно схожої з ендометрієм тканини поза межами матки.

Мета дослідження. На основі актуальних даних сучасної наукової літератури оцінити частоту, характер та заходи щодо профілактики інтра- та післяопераційних ускладнень жінок з ендометріоїдними кістами.

Матеріали та методи. Контент-аналіз закордонних фахових журналів, публікацій, монографій і національних керівництв.

Результати досліджень. Проаналізовано найбільш поширені ускладнення хірургії ендометріозу. Оцінено їх частоту, причини, методи профілактики та лікування. Найчастішими ускладненнями є зниження оваріального резерву, рецидив ендометріом та інтраопераційні травми суміжних органів.

Висновки. Встановлено, що основним напрямком профілактики інтра- та післяопераційних ускладнень у жінок з ендометріоїдними кістами є повноцінне передопераційне обстеження, проведення оперативних втручань у клініках із досвідом виконання таких втручань та належною кадровою та матеріально-технічною базою.

Ключові слова: ендометріоз, ендометріоїдна кіста, хірургічне лікування ендометріом.

Prevention of intra- and postoperative complications in women with endometrioid ovarian cysts

Cherniak M.M.

Abstract. *Purpose.* Based on current data of the modern scientific literature to assess the frequency, nature and measures for the prevention of intra- and postoperative complications of women with endometrioid cysts.

Methods. Content-analysis of foreign professional journals, publications, monographs and national guides.

Results. The most common complications of endometriosis surgery are analyzed. Their frequency, causes, methods of prevention and treatment are estimated. The most common complications are decreased ovarian reserve, recurrence of endometriomas and intraoperative injuries of adjacent organs.

Conclusions. It is established that the main direction of prevention of intra- and postoperative complications in women with endometrioid cysts is a full preoperative examination, surgical interventions in clinics with experience in performing such interventions and appropriate personnel and material and technical base.

Key words: endometriosis, endometrioid cyst, surgical treatment of endometrioma.

Вступ

Ендометріоз – доброякісне захворювання жіночої репродуктивної системи, основою патогенезу якого є наявність морфологічно схожої з ендометрієм тканини поза межами матки. Значимість цього захворювання обумовлена його поширеністю та впливом на якість життя пацієнтів, їх самопочуття, працездатність та можливість виконання репродуктивних планів. За даними різних джерел, близько 10 % жінок мають ті чи інші прояви ендометріоїдних гетеротопій. Останні дані статис-

тики в США показують, що поширеність ендометріозу коливається від 6,6 до 16,2%. [4]

Достовірно етіологія захворювання не відома, але серед можливих причин виділяють ретроградну менструацію та целомічну метастазію. Ендометріоїдні вогнища викликають хронічний асептичний запальний процес, що супроводжується аферентними больовими імпульсами та центральною сенсibiliзацією, формуванням спайкового процесу, порушенням функції уражених органів і зниженням фертильності.



Основним методом лікування ендометріозу є хірургічний, що при адекватному об'ємі втручання забезпечує максимальну елімінацію патологічних вогнищ і зменшення симптоматики. Наявні методики проведення хірургічних втручань потребують подальшого вивчення та удосконалення, через можливі інтра- та післяопераційні ускладнення. У статті описані прийняті стандарти проведення хірургічного втручання при ендометріюїдних кістах яєчників, найчастіші ускладнення та заходи щодо їх профілактики.

Мета дослідження

Вивчити актуальний стан проблеми інтра- та післяопераційних ускладнень у жінок з ендометріюїдними кістами яєчників. Фактори, які впливають на частоту ускладнень та методи їх профілактики.

Матеріали та методи

Контент-аналіз закордонних фахових журналів, монографій, національних керівництв.

Результати досліджень

Стандарти хірургічного лікування

Хірургічне лікування має високі показники ефективності для лікування больового синдрому та симптомів ураження суміжних органів. У той же час будь-яке хірургічне втручання несе низку потенційних ризиків: загальнохірургічних, анестезіологічних, а також специфічних, обумовлених особливостями перифокальних змін, що часто супроводжують ендометріюїдні гетеротопії – злуковий процес, інвазія в суміжні органи.

Хірургічне лікування ендометріозу може варіюватися від більш консервативних до радикальніших методів. Вибір об'єму операції заснований на вираженості симптомів і майбутніх репродуктивних планах. Консервативна хірургія передбачає руйнування ендометріюїдних вогнищ, дренажування ендометріюми та видалення кістозної капсули. Однак якщо у пацієнтки має місце виражений больовий синдром і вона не зацікавлена в збереженні фертильності, то варто обговорити можливість проведення тотальної гістеректомії з двосторонньою сальпінгоофоректомією як більш радикальний метод лікування [1].

Ендоскопічний доступ став стандартним для лікування ендометріозу, включаючи всі форми цього захворювання: поверхневий пе-

ритонеальний ендометріоз, ендометріюїдні кісти яєчників та глибокий інфільтративний ендометріоз. Очевидно, що ендоскопічні процедури забезпечують кращу візуалізацію та доступ до уражень в глибині малого тазу, а також зниження післяопераційної захворюваності, кількість післяопераційних ускладнень та тривалість реабілітації. Мінімальна травма передньої черевної стінки та здорової парієтальної очеревини, відсутність дегідратації та використання мікрохірургічних методів покращують результати лікування, особливо у пацієнтів із безпліддям. Крім того, існують анатомічні ділянки, до яких можна отримати якісний хірургічний доступ виключно ендоскопічним шляхом [12].

Хірургічне лікування ендометріюми включає три найпоширеніші варіанти: видалення стінки кісти з навколишньої тканини яєчника, дренажування кісти та термічну абляцію або коагуляцію капсули кісти. Найефективнішим із цих варіантів, з точки зору зменшення ризику рецидиву ендометріюми, є енуклеація капсули кісти, хоча цей метод, вірогідно, супроводжується пошкодженням здорової тканини яєчників.

Техніка хірургічного втручання передбачає декілька основних етапів. Яєчник з ендометріюмою відокремлюється шляхом адгезіолізу від бічної стінки малого тазу, де вона зазвичай міцно прилипає. Часто це призводить до вскриття ендометріюми. На цьому етапі важливо візуалізувати сечовід, щоб уникнути його пошкодження, оскільки яєчник може бути щільно фіксований злуковим процесом до нього. Для забезпечення повноцінної елімінації патологічних вогнищ слід також видалити ендометріюїдну тканину на бічній стінці малого тазу. Лапаротомія рідко призначається при доброякісних ендометріюмах яєчників, незалежно від діаметра кісти та / або пов'язаних спайок (Johnson et al., 2013). Якщо процедуру занадто складно виконати за допомогою лапароскопії, краще припинити процедуру після дренажування ендометріюми, призначити GnRHа протягом 3 місяців і повторно зробити операцію через 3–6 місяців. Альтернативно, жінку можна направити до центру з необхідним хірургічним досвідом лікування ендометріозу (Johnson et al., 2013). Для забезпечення остаточного гемостазу використовується біполярна коагуляція, накладання швів або гемостатичні засоби у вигляді сіток, губок, порошоків. На етапі гемос-



тазу важливо уникати пошкодження основних джерел кровопостачання яєчників, що забезпечується яєчничковою артерією та яєчничковою гілкою маткової артерії.

Оофоректомія, як варіант планового об'єму хірургічного втручання, може бути розглянута після ретельного обговорення з жінкою всіх позитивних та негативних аспектів видалення яєчника, особливо за наявності рецидиву кісти, великого розміру ендометріому або підозри на злоякісну пухлину.

З метою профілактики розвитку післяопераційного спайкового процесу можуть використовуватись окислена регенерована целюлоза, хірургічна мембрана з політетрафторетиленом та засоби з гіалуроновою кислотою. [11]

Основними проблемними аспектами хірургії ендометріозу є:

- інтраопераційна травматизація суміжних органів;
- згубний вплив на здорову тканину яєчників та, як наслідок, зниження оваріального резерву;
- рецидив ендометріому та необхідність повторних оперативних втручань.

Основні інтраопераційні ускладнення:

- кровотеча, що вимагає переходу на відкриту операцію;
- травматизація сечоводу;
- травматизація тонкої кишки;
- перфорація піхви / матки під час розміщення маткового маніпулятора;
- пошкодження маткової труби.

Основні післяопераційні ускладнення:

- фістула сечоводу;
- абсцес малого тазу;
- кровотеча, що вимагає повторного втручання;
- стеноз сечоводу; [5]

Травми суміжних органів

Важливим аспектом у попередженні розвитку ускладнень хірургії ендометріозу є максимально ретельне обстеження пацієнта та адекватне планування оперативного втручання на передопераційному етапі. Як вже згадувалось, ендометріому яєчників часто асоціюються з глибоким інфільтративним ендометріозом. Неточна діагностика та попередня оцінка тяжкості ендометріозу може призвести до необхідності проведення повторних втручань через неможливість виконання операції в належному об'ємі. Деякі дослідники описують високу ефективність

саме клінічної, а не інструментальної діагностики глибокого інфільтративного ендометріозу, повідомляючи про сумнівну діагностичну точність трансвагінального УЗД та МРТ. Однак при вагінальному обстеженні можна легко пропустити ураження краніального відділу прямої кишки і не можна точно описати точне місце розташування та розмір вогнищ ГЕ, особливо про локалізації в бічних і передніх відділах. У випадках втягнення в патологічний процес каудального відділу прямої кишки, її резекція може бути дуже складною, і потребувати наявності колоректального хірурга з досвідом роботи в лапароскопічній хірургії. Для мінімізації інтраопераційної травми суміжних органів важливим є чітке встановлення анатомічних орієнтирів, які можуть бути значною мірою змінені. Під чітким візуальним контролем проводиться адгезіолізис та відділення ендометріому від стінки тазу та всі подальші маніпуляції. [3]

Зниження оваріального резерву та фертильності

Два рандомізовані клінічні випробування та мета-аналіз надають перевагу методу стріппінгу для висічення ендометріому над термічною абляцією. Ці дослідження продемонстрували, що видалення стінки кісти з навколишньої кори яєчника приводило до зменшення післяопераційного болю, зменшення частоти рецидивів захворювання та вищого рівня спонтанної вагітності. На підставі цих результатів огляд Кокрана 2008 року дійшов висновку, що висічення ендометріому, а не абляція, має бути найкращим хірургічним підходом для полегшення спонтанної вагітності та мінімізації ризику рецидиву.

У субфертильних жінок серед завдань хірургічного лікування ендометріом на перший план може виходити фолікулярний резерв, а не ризик рецидиву болю. Кілька досліджень продемонстрували менший негативний ефект на резерв яєчників при дренажних та термічній коагуляції капсули кісти порівняно з висіченням кісти. У одному дослідженні 20 пацієнтів з ендометріомами були рандомізовані на лапароскопічну цистектомію та тріступеневу процедуру, що включала лапароскопічний дренаж, введення аналогів гонадотропін-релізинг-гормону протягом 3 місяців і лапароскопічну лазерну вапоризацію. Найбільше зниження середньої концентрації АМГ у сироватці крові було відзна-



чено у групі цистектомії порівняно з 3-етапним підходом (3,9-2,9 нг / мл проти 4,5-3,9 нг / мл). В іншому рандомізованому дослідженні Var та співавт. оцінювали вплив хірургічної техніки на резерв яєчників, що визначався коефіцієнтом антральних фолікулів (КАФ), кількістю доміантних фолікулів та отриманих ооцитів після контрольованої гіперстимуляції яєчників. Сорок вісім жінок були випадковим чином піддані або енуклеації ендометріюми, або дренажуванню та біполярній коагуляції. Після цього було проведено екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріона у 37 із 48 пацієнтів. КАФ значно знижувався після цистектомії порівняно з коагуляцією (середнє значення 3,7 та 4,8), як і об'єм яєчників (6,3 та 9,87). У жінок, які перенесли ЕКЗ, відповідь яєчників на індукцію овуляції статистично знизилась у групі цистектомії (кількість отриманих ооцитів 3,1 проти 3,9). Ці висновки були підтверджені у 2 ретроспективних дослідженнях, які продемонстрували подібне післяопераційне зменшення об'єму яєчників та КАФ після цистектомії у порівнянні з абляцією кісти з використанням енергії плазми.

Альтернативною оперативною методикою, запропонованою та оціненою Доннезом та співавт., є часткова цистектомія з видаленням від 80% до 90% ендометріюми у поєднанні з випаровуванням діоксиду вуглецю решти стінки кісти, найближчої до воріт яєчника.

Водночас література підтверджує несприятливий вплив ендометріом яєчників на показники овуляції, маркери оваріального резерву та реакцію на стимуляцію яєчників, хоча дані про клінічну вагітність та народжуваність залишаються суперечливими. Видалення ендометріюми хірургічним шляхом може погіршити функцію яєчників шляхом видалення здорової кори яєчників або обмеження припливу крові до яєчника. Очевидно, що хірургічне висічення ендометріом різко знижує функціональні показники яєчників. Чи має це довгострокові наслідки – поки невідомо.

На остаточне рішення по виборі методу хірургічного лікування впливає ряд факторів, такі як розмір кісти яєчника, характер кісти на УЗД, наявність асоційованого болю, майбутні репродуктивні плани, а також первинність або рецидив захворювання. На підставі наявних досліджень, керівництво Європейського товариства репродукції та ембріології

від 2005 р. рекомендує лапароскопічну цистектомію яєчників у випадках ендометріом. Однак огляд Кокрана 2010 року прийшов до висновку, що порівняно з очікуваним лікуванням висічення ендометріюми не має додаткового сприятливого впливу на показники клінічної вагітності та кількість вилучених ооцитів. Багато практикуючих лікарів відтермінують операцію для жінок із супутніми симптомами помірного болю і переходять безпосередньо до ЕКО, щоб скоротити загальний час до настання вагітності [7].

Хірургічне висічення ендометріюми яєчників у жінок, які бажають зберегти фертильність або функцію яєчників, виявилось ефективним у боротьбі з болем і має менший ризик рецидиву, ніж дренажування та коагуляція. Однак слід враховувати ризик впливу такого втручання на фолікулярний резерв яєчників. Основне запитання: який ефект нелікована ендометріюма чинить на резерв яєчників та наскільки значний вплив хірургічного втручання при видаленні капсули кісти на здорову тканину яєчників.

Кілька досліджень, включаючи недавнє дослідження Гудмана та співавт. показали, що жінки з ендометріюмою мають нижчий вихідний рівень антимюлерового (АМГ) гормону порівняно з тими жінками без ендометріюми. Хірургічне висічення ендометріом ще більше зменшило рівень АМГ через 1 місяць після втручання, а через 6 місяців АМГ відновився лише до вихідного рівня. Це було перше дослідження, в якому використовували контрольну групу, яка включала пацієнтів без ендометріюми, але з ендометріозом.

Фактори, які можуть передбачити вплив хірургічного лікування ендометріюми на резерв яєчників, включають вік та двобічну цистектомію яєчників. Повторне хірургічне втручання на ендометріюмі може також супроводжуватись подальшим пошкодженням тканини яєчників, що описано в недавньому дослідженні Muzii та співавт.

Ще одним важливим аспектом, який слід враховувати, коли йде мова про операції з приводу ендометріюми яєчників, є асоціація цього типу захворювання з важким глибоким ендометріозом, особливо у пацієнтів із болючим синдромом. Як результат, складність хірургічного втручання часто виходить за межі простого висічення ендометріотичної кісти і може вимагати більш широкого розсічення та міждисциплінарного підходу. Неповне вида-



лення яєчників у випадках оофоректомії, що може бути спричинене масивним злуковим процесом, може призвести до залишків тканини яєчників і потребувати подальшого хірургічного або медикаментозного лікування.

Таким чином, лікування ендометріом яєчників у жінок із больовим синдромом також повинно враховувати майбутні репродуктивні плани. Для жінок, які бажають завагітніти в майбутньому, хірург повинен враховувати таке:

- резерв яєчників після хірургічного висічення ендометріоми може знизитись, в порівнянні з жінками, які не були оперовані;
- хірургічне лікування – метод вибору для лікування больового синдрому, але може призвести до зменшення оваріального резерву в короткостроковій перспективі;
- двостороння, порівняно з односторонньою, цистектомія яєчників має більший негативний вплив на резерв яєчників;
- повторне висічення ендометріоми може додатково зменшити резерв яєчників порівняно з первинною хірургічною операцією [8].

За даними систематичного огляду склеротерапія ендометріоми яєчників може розглядатися у жінок, які планують завагітніти. Загальний коефіцієнт рецидивів ендометріоми після склеротерапії коливався від 0 до 62,5%. Кількість вилучених ооцитів була вищою після склеротерапії ендометріоми порівняно з лапароскопічною цистектомією, але клінічні показники вагітності були подібними. [2]

Рецидив ендометріоми

За різними даними частота рецидивів ендометріом протягом 2-5 років після хірургічного лікування складає від 12 % до 50 %, при умові застосування медикаментозного післяопераційного лікування. Вірогідність рецидиву збільшується з часом і за даними досліджень складає 10 % на рік і загальною частотою 50 % через 5 років після втручання. Враховуючи такі високу частоту рецидивів доцільним є регулярне спостереження в гінеколога. Серед факторів, які збільшують частоту рецидивів є молодий вік пацієнтки на час хірургічного втручання, великий розмір кіст та попереднє медикаментозне лікування. Після-

операційне медикаментозне лікування, імовірно, не зменшує ризик рецидиву, а тільки відтерміновує його [6].

Іншим фактором, який може впливати на частоту рецидиву ендометріоми після хірургічного висічення, Сомільяна та співавт. висувають думку, що яєчник, в якому первинний фолікулярний пул уже виснажений після хірургічного висічення ендометріоми, має менший потенціал для розвитку рецидиву захворювання, виходячи з того, що розвиток стимулює кожна овуляція та менструація. Парадоксально, але рецидив ендометріоми може розглядатися як сприятливий маркер підвищення овуляторного потенціалу яєчників [7].

Така гіпотеза підтверджена у декількох дослідженнях. У дослідженні, в якому ретроспективно оцінювали реакцію яєчників у жінок у програмах екстракорпорального запліднення, відповідь яєчників виявилася краща у групі з рецидивом ендометріозу [9].

Висновки

Доцільність подальшого вивчення ендометріозу загалом та ендометріюїдних кіст зокрема не викликає жодних сумнівів через відсутність чітко прописаних алгоритмів і стандартів хірургічного лікування. Важливими аспектами в попередженні інтра- та післяопераційних ускладнень є:

- ретельне передопераційне обстеження з метою встановлення тяжкості захворювання та планування втручання;
- індивідуалізація хірургічних підходів залежно від клінічної ситуації пацієнтки та обрання оптимального варіанту лікування (від дренивання кісти та склеротерапії до тотальної гістеректомії з двобічною тубоваріектомією);
- проведення хірургічних втручань в клініках, які мають досвід хірургії ендометріозу, можливість створення мультидисциплінарної команди та проведення повного необхідного об'єму оперативного втручання;
- використання ресурсів сучасного ендоскопічного обладнання, яке забезпечує хорошу візуалізацію операційного поля, досконале виконання всіх інтраопераційних задач та мінімальне пошкодження здорової тканини яєчників та суміжних органів.



ЛІТЕРАТУРА

1. Abigail T. Hoyle; Yana Puckett. Endometrioma. Cape Fear Valley Medical Center. West Virginia University School of Medicine. June 12, 2020.
2. Cohen A., Almog B., & Tulandi T. (2017). Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 108(1), 117–124.e5.
3. Exacoustos C., Malzoni M., Di Giovanni A., Lazzeri L., Tosti C., Petraglia F., & Zupi E. (2014). Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*, 102(1), 143–150.e2.
4. Fuldeore M. J., & Soliman A. M. (2016). Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(5), 453–461.
5. Kondo W., Bourdel N., Tamburro S., Cavoli D., Jardon K., Rabischong B., ... Canis, M. (2010). Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 118(3), 292–298.
6. Ouchi N., Akira S., Mine K., Ichikawa M., & Takeshita T. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: Risk factors and prevention. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(1), 230–236. doi:10.1111/jog.12164 (2013).
7. Shah D. K., Mejia R. B., & Lebovic D. I. (2014). Effect of Surgery for Endometrioma on Ovarian Function. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 21(2), 203–209. doi:10.1016/j.jmig.2013.09.012
8. Singh S. S., & Suen M. W. H. (2017). Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertility and Sterility*, 107(3), 549–554. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.01.001
9. Somigliana E., Benaglia L., Vercellini P., Paffoni A., Ragni G., & Fedele L. (2011). Recurrent endometrioma and ovarian reserve: biological connection or surgical paradox? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 204(6), 529.e1–529.e5. doi:10.1016/j.ajog.2011.01.053
10. Working group of ESGE, ESHRE and WES, Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma. Ertan Saridogan, Christian M Becker, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, Uwe A Human Reproduction Open, Volume 2017, Issue 4, 2017.
11. Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. Joerg Keckstein, Christian M Becker, Michel Canis, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Michelle Nisolle, Horace Roman, Ertan Saridogan. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(1): hoaa002. Published online 2020 Feb 12. doi: [10.1093/hropen/hoaa002](https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa002)

Отримано 16.02.2021 р.



УДК 616.08+616.248+613.95
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.78-84

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОМПОНЕНТНОЇ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДІАГОСТИКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ХАРЧОВУ АЛЕРГІЮ

Юрцева А.П.¹, Боднар О.П.¹, Фофанова О.В.², Фофанов О.Д.¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет;

²НКП «Івано-Франківська міська дитяча лікарня, м. Івано-Франківськ»

Резюме. Вступ. На сьогодні алергія належить до найбільш поширених патологічних станів у дітей. У сучасних умовах важливе медико-соціальне значення в педіатрії має харчова алергія (ХА), що зумовлено значною її розповсюдженістю, різноманітністю і тяжкістю клінічних проявів. У зв'язку з труднощами діагностики і лікування та важкими наслідками найбільш гострою проблемою в педіатрії є бронхіальна астма (БА), поєднана з харчовою алергією

Мета дослідження. Вивчення можливості застосування молекулярної алергодіагностики при харчовій алергії у дітей з бронхіальною астмою.

Матеріали та методи. На етапі ретроспективного дослідження у 120 дітей, хворих на бронхіальну астму, проведено оцінку характеру харчування та частоти проявів харчової алергії в ранньому віці. На проспективному етапі дослідження у 94 дітей, хворих на персистуючу бронхіальну астму легкого та середнього ступеня тяжкості з ознаками полісенсibiliзації в анамнезі, проведено компонентну алергодіагностику для виявлення *in vitro* специфічних sIgE-антитіл до молекулярних компонентів алергенів на апараті IMMUNOCAP 100 Є (Phadia AB, Sweden).

Результати досліджень. За даними ретроспективного дослідження встановлена висока частота раннього штучного вигодовування у дітей із бронхіальною астмою (у 56,7 %). У 56,3% в перші місяці і роки життя були прояви харчової алергії, у 61,4% – симптоми атопічного дерматиту. Відмічено раннє введення в раціон (до 6-місячного віку) немодифікованого коров'ячого молока у 50,6 % дітей із бронхіальною астмою. За Phadiator-тестом методом IMMUNOCAP у 70,6 % дітей із бронхіальною астмою встановлено високий і дуже високий рівень sIgE-антитіл до суміші найпоширеніших інгаляційних алергенів і лише 29,4 % дітей мали низький та помірний рівні. Серед інгаляційних рекомбінантних алергенів пилку колоскових та лугових трав найчастіше визначались алергени rPhl p 1 та Phl p 5, які мають високу перехресну реактивність як між собою, так і з продуктами харчування рослинного походження.

Висновки. Майбутнє алергології належить компонентній алергодіагностиці, яка дозволяє визначити профіль сенсibiliзації дитини з алергією на молекулярному рівні, прогнозувати ургентні алергічні реакції, максимально індивідуалізувати лікування, провести правильний відбір для алергенспецифічної імунотерапії. Компонентна алергодіагностика сприяє вчасному встановленню харчової сенсibiliзації, уточненню клінічних аспектів перехресної реактивності, розробці елімінаційних заходів та індивідуальних дієтичних програм.

Ключові слова: діти, харчова алергія, бронхіальна астма, молекулярна алергодіагностика.

Modern possibilities of component molecular diagnostics in children with bronchial asthma and food allergy

Yurtseva A.P., Bodnar O.P., Fofanova O.V., Fofanov O.D.

Abstract. Introduction. Today allergy is among the most common pathological conditions in children. In modern conditions, food allergy (FA) is of great medical and social importance in pediatrics, due to its significant prevalence, variety and severity of clinical manifestations. The most acute problem in pediatric allergology and pediatrics is bronchial asthma (BA), which is associated with food allergy due to difficulties in diagnosis and high cost of treatment.

The aim of the study. Exploring the possibility of using molecular allergy diagnostics to diagnose food allergy in children with bronchial asthma.



Materials and methods. At the stage of a retrospective study in 120 children, the nature of food and the frequency of manifestations of food allergies at an early age in children with bronchial asthma were assessed. Component allergy diagnostics for in vitro specific sIgE antibodies to molecular components of allergens on IMMUNOCAP 100 E (Phadia AB, Sweden) were performed in 94 children with persistent bronchial asthma of mild and moderate severity with signs of polysensitization in the anamnesis.

Results. According to a retrospective study, a high frequency of early artificial feeding in children with bronchial asthma (56.7%). 56.3% of them had manifestations of food allergy, 61.4% - symptoms of atopic dermatitis at an early age. Early introduction into the diet (up to 6 months of age) of unmodified cow's milk in 50.6% was noted. children with bronchial asthma. According to the IMMUNOCAP Phadiatop test, 70.6% of children with bronchial asthma had high and very high levels of sIgE antibodies to a mixture of the most common inhaled allergens, and only 29.4% of children had low and moderate levels. Among the inhaled recombinant pollen allergens of spikelets and meadow grasses, the most commonly identified allergens are rPhl p 1 and Phl p 5, which have a high cross-reactivity with products of plant origin.

Conclusions. The future of allergology belongs to component diagnostics, which allows to determine the profile of sensitization of a child with allergies at the molecular level, to predict urgent allergic reactions, to individualize treatment, to make the right selection for specific immunotherapy. Component allergodiagnosics contributes to the timely establishment of food sensitization, clarification of clinical aspects of cross-reactivity, development of elimination measures and individual dietary programs.

Key words: children, food allergy, bronchial asthma, molecular allergy diagnosis.

Вступ

За даними епідеміологічних досліджень, на алергічні захворювання (АЗ) страждає до 25% дітей і підлітків. У дітей з АЗ спостерігається високий ризик розвитку тяжких алергічних реакцій, загрозливих для життя, вони значно знижують якість життя пацієнтів. Для здійснення належного контролю за перебігом АЗ та для тривалого лікування потрібні значні фінансові витрати як з боку суспільства в цілому, так і з боку сімей, в яких є діти з даною патологією [3, 5, 8]. Не виключено, що справжній показник захворюваності на алергію є набагато вищим, бо батьки звертаються за медичною допомогою, зокрема до алерголога, лише у випадках сформованого захворювання, тоді як ранні симптоми недуги часто залишаються не виявленими. Тому пріоритетного значення набуває діагностика алергії на ранніх етапах її розвитку. В сучасних умовах важливе медико-соціальне значення в педіатрії має харчова алергія (ХА), що зумовлено значною її розповсюдженістю, різноманітністю і тяжкістю клінічних проявів, труднощами і високою вартістю діагностики та лікування. Вона є основою широкого кола захворювань, серед яких в останні роки найбільш гострою проблемою є бронхіальна астма (БА), пов'язана з харчовою алергією [1, 7]. Відомо, що сенсibilізація до білків коров'ячого молока в перші місяці життя є стартовою в ланцюгу «атопічного маршу», а розвиток алергії до коров'ячого молока асоційована з формуванням схильності до розвитку атопічного дерматиту, алергічного риніту і БА в майбутньому [7, 9]. За даними численних досліджень,

зв'язок загострень бронхіальної астми з харчовою алергією спостерігається у 15-20% дітей [3, 5, 7, 8, 13]. За клінічними проявами БА, асоційована з харчовою алергією, часто має схожість з інфекційним процесом (підвищення температури, ринорея, кашель, сухі хрипи в легенях, wheezing), що розцінюється переважно як бронхообструктивний синдром на тлі гострої респіраторної інфекції [3, 7, 9]. Це призводить до неадекватного лікування і пізнього виявлення причинно-значущого алергену, що, зі свого боку, сприяє поглибленню алергічного запалення в бронхах, їхньому ремоделюванню і тяжкому перебігу БА з подальшою інвалідизацією дитини [10, 15]. Разом із тим, вважають, що оцінка поширеності ХА в дитячій популяції залишається досить проблематичною, особливо це стосується дітей дошкільного і шкільного віку у зв'язку з розширенням їхнього харчового раціону і неможливістю з боку батьків чітко проконтролювати характер харчування та дотримання дієти [7, 8].

Однією з основних причин несвоечасної діагностики АЗ і, зокрема, недостатнього контролю БА є труднощі при встановленні «винного» алергену, особливо це стосується пацієнтів із полісенсibilізацією [5, 10, 11]. Згідно з існуючими на сьогоднішній день рекомендаціями, збір анамнезу, огляд пацієнта, елімінаційні дієти, шкірні проби і визначення рівня антитіл до специфічних імуноглобулінів Е (sIgE-антитіл) методом ІФА, провокаційні проби з причинно-значущим продуктом є рутинними методами, які, безумовно, повинні застосовуватися для діагностики харчової



алергії і Бронхіальної астми [1, 2, 4]. Проте традиційна діагностика алергії проводиться з використанням екстрактів цільних алергенів, склад яких надзвичайно різноманітний: це білки, пептиди, глікопротеїди, полісахариди, похідні ліпідів тощо [1, 2, 6]. Тобто в загальну структуру цільної алергенної речовини входить не один, а декілька компонентів, які можуть бути причинно-значущими алергенами.

Прогрес у молекулярній біології, що стався за останні десятиліття, дозволив ідентифікувати і детально охарактеризувати алергени на молекулярному рівні, що відіграло важливу роль у появі нового виду алергодіагностики – молекулярної (МАД) [1, 4, 14, 16]. Завдяки цьому отримані нові дані про перехресні реакції між харчовими і пилковими алергенами (cross-reactivity of food allergens and pollen), які призводить до проявів симптомів БА та алергічного риніту поза сезоном цвітіння при вживанні харчових продуктів, що отримало назву «фруктово-овочевого синдрому» або синдрому «пилко- плоди» [1, 2, 14]. Для більшості алергенів, таких як пилок дерев, злаків, кліщів, лупа тварин, алергени плісняви та ін. розроблені панелі рекомбінантних алергенів. «Нове покоління» алергоаналізу – так звана компонентна діагностика (component-resolved diagnostics, CRD) дозволяє визначати рівні sIgE до молекул алергенів або специфічних білків, з яких складається той чи інший продукт [1, 2, 15]. Знання в цій галузі неухильно зростають, а якість діагностики удосконалюється з кожним роком. Значення перехресної алергії добре прослідковується на найбільш поширених алергенах пилку трав і дерев – профілінах. Профіліни – це місток між деревами, злаками, плодами і латексом, вони містяться в пилку злаків (Phl p 12), полину (Art v 4), берези (Bet v 2), маслин (Ole e 2), а також у пилку апельсинових і бананових дерев, дині та ін. [1, 6, 9, 11]. Пацієнти з сенсibiliзацією до профілінів реагують на горіхи, бобові, овочі і фрукти. Це стосується й інших сімейств і підсімейств компонентів алергенів, які містяться у пилку дерев і трав. Тому останнім часом зростає інтерес до алергодіагностики на основі компонентів алергенів, або компонентної алергодіагностики (component-resolved diagnostics, CRD), обсяг знань у цій галузі неухильно зростає, а якість діагностики удосконалюється [1, 3, 12, 14, 15]. Молекулярна алергодіагностика дозволяє з високою точністю визначити причинно-значущий компо-

нент алергену і тим самим проводити персоналізоване лікування алергії, елімінаційну терапію та відбір пацієнтів для алергенспецифічної імунотерапії. У даний час тест-система ImmunoCAP (Швеція) найбільш широко використовується в провідних алергологічних клініках США, Європи, Японії і фактично є «золотим стандартом» лабораторної алергодіагностики [1, 4, 13]. Ідея технології полягає в можливості виявлення в надмалій кількості крові пацієнта наднизьких концентрацій sIgE. Можливості молекулярної діагностики дозволяють виключити проведення деяких тестів *in vivo*, які створюють дискомфорт для пацієнта, а іноді призводять до життєзагрозливих станів у процесі їх проведення [2, 10, 14]. Застосування рекомбінантних алергенів, у доповнення до природних алергенних екстрактів, значно підвищує чутливість діагностичних методик, оскільки вони містять велику кількість епітопів (антигенних сайтів) натуральних алергенів [5, 7, 15].

Мета дослідження

Вивчення можливості застосування молекулярної алергодіагностики при харчовій алергії у дітей із бронхіальною астмою.

Матеріали та методи

На ретроспективному етапі нашого дослідження проведена порівняльна оцінка чинників ризику у 120 дітей віком 7-15 років із персистою БА легкого і середнього ступеня тяжкості (основна група) та у 110 дітей того ж віку з рекурентним бронхообструктивним синдромом (РБОС) на тлі гострої респіраторної інфекції в анамнезі (група порівняння), у яких у подальшому не відбулося трансформації хвороби в БА. Проводився аналіз медичної документації та опитування батьків і за можливості – хворих дітей. Аналіз медичної документації проводився за єдиною методикою для всіх хворих із використанням спеціально розроблених індивідуальних карт.

На проспективному етапі роботи всім хворим проведено загальне клініко-лабораторне обстеження, збір алергоанамнезу, інструментальні дослідження (функція зовнішнього дихання, ЕКГ), шкірне алерготестування (prick-тест) зі стандартними наборами алергенів виробництва фірми Севафарма (Чеська Республіка). Визначення загального IgE та алергодіагностику *in vitro* з визначенням sIgE проводили за допомогою



методу ІФА в сертифікованій лабораторії “Медекс” (м. Івано-Франківськ). Компонентну алергодіагностику для виявлення *in vitro* антитіл до молекулярних компонентів алергенів проводили імунофлюоресцентним методом на апараті IMMUNOCAP 100 Є (Phadia AB, Sweden) у лабораторії клініки імунології та алергології “ФОРПОСТ” (м. Київ). При аналізі отриманих даних застосовували методи описової статистики з оцінкою середнього значення показників (M), величини середньої стандартної похибки (m), t-критерію Стьюдента. За умови непараметричного розподілу достовірність переваги однієї ознаки над іншою оцінювали за допомогою відношення шансів (odds ratio, OR) та їх довірчих інтервалів (confidence interval – CI) з використанням програмного забезпечення Nonparametric Statistics for Excel, яке є модулем програми AtteStat Microsoft Excel (2015).

Результати досліджень

За даними ретроспективного дослідження при порівняльній оцінці окремих соціально-гігієнічних факторів (житлові умови, матеріальний добробут, освітній рівень батьків тощо), шкідливих чинників, пов'язаних із професійною діяльністю матері під час вагітності, в обох групах дітей не виявлено суттєвих відмінностей. Порівняльна оцінка антенатального анамнезу показала, що у $72,1 \pm 3,8$ % матерів дітей, хворих на БА, і у $67,3 \pm 4,2$ % матерів дітей із рекурентним БОС ($P > 0,05$) спостерігався ускладнений акушерський анамнез протягом даної вагітності.

При вивченні характеру вигодовування у дітей із БА і РБОС встановлено, що частота виключно грудного вигодовування до 6 місяців була вкрай низькою як у пацієнтів основної групи, так і у дітей групи порівняння (відповідно: $19,3 \pm 5,2$ % та $25,6$ %, $P > 0,05$), частота змішаного і штучного вигодовування також майже не відрізнялася у дітей обох груп. Проте співставлення частоти раннього штучного вигодовування показало, що діти з БА в 1,9 разу, частіше, ніж діти з РБОС, не одержували грудного молока після 2 місяців, а вигодовувалися молочними сумішами. При цьому, сучасні дані свідчать про те, що захисна дія грудного молока триває упродовж кількох років після припинення лактації [3, 5, 8]. З імунологічної точки зору це можна пояснити активною стимуляцією імунної системи дитини під його впливом. Отримані нами дані показали, що частота

раннього введення в раціон немодифікованого коров'ячого молока (НКМ) у дітей із БА виявилася вдвічі вищою ($50,6 \pm 4,5$ %), ніж у дітей із рекурентним БОС ($24,1 \pm 1,5$ %). Висока частота застосування НКМ у другому півріччі життя дітей із БА зумовлена перш за все введенням прикорму у вигляді каш, які готувались на НКМ, хоча за рекомендаціями останніх років їх слід готувати на основі адаптованих молочних сумішей, в яких білок частково гідролізований [3, 5, 8]. Вивчення сімейного алергоанамнезу показало, що алергічні захворювання у родинах дітей із БА по лінії матері спостерігались у 6,7 разу, по лінії батька – в 10 разів, по лінії інших родичів – в 5,5 разу частіше, ніж у родинах дітей із РБОС. Звертає на себе увагу, що частота алергічних захворювань у обох батьків дітей з БА була у 12,2 разу вищою, ніж у дітей групи порівняння.

Порівняльна оцінка частоти алергічних захворювань за даними ретроспективного аналізу показала, що у дітей із БА вдвічі частіше в анамнезі були прояви харчової алергії ($56,3 \pm 4,8$ %; OR – 3,964, CI – 0,943-9,051) та в 2,8 разу частіше – atopічного дерматиту ($61,4 \pm 4,8$ %: OR – 3,296, CI – 0,843-11,851) порівняно з дітьми з РБОС. Щодо алергічного риніту, то слід зауважити, що встановити істинну його частоту у дітей із РБОС не вдається, бо у цієї групи дітей навіть за його наявності це трактується як прояв гострого риніту на тлі ГРІ. І лише при встановленні діагнозу БА після проведення алергодіагностики за наявності характерних симптомів ставляють діагноз алергічний риніт.

Таким чином, важливими несприятливими факторами, які сприяють пізній діагностиці бронхіальної астми, поєднаної з харчовою алергією, є те, що дані спадкового алергоанамнезу, неадекватне харчування та наявність проявів харчової алергії і atopічного дерматиту в ранньому віці вчасно не враховуються при діагностиці БА.

На проспективному етапі дослідження проведена молекулярна алергодіагностика у 94 дітей із БА, які лікувались у стаціонарі міської дитячої клінічної лікарні. Діагностику розпочинали зі скринінгового Phadiator-тесту з сумішшю компонентів інгаляційних алергенів за методом ImmunoCAP® Phadia, який дозволяє з великою вірогідністю підтвердити або спростувати алергічне походження респіраторних симптомів при БА. Якщо результат тесту Phadiator негативний (показник sIgE <



0,35 kU/L), вірогідність алергії до вказаної суміші алергенів мінімальна. При оцінці результатів виявилось, що у дітей з позитивним результатом Phadiator-тесту були значні розмахи коливань показників (від 0,38 до >100 kU/L), тому ми вважали, що середньостатистичні показники є недостатньо інформативними і шляхом частотного математичного аналізу визначали розподіл дітей залежно від вмісту sIgE в крові.

Виділяють 6 класів показників: клас 0 – sIgE-антитіла або не виявлені, або їх рівень <0,35 kU/L; клас 1 (низький рівень) – 0,35–0,69 kU/L; клас 2 (помірний рівень) – 0,70–3,49 kU/L; клас 3 (високий рівень) – 3,50–17,4 kU/L; клас 4 (дуже високий рівень) – 17,5–49,9 kU/L; клас 5 (дуже високий рівень) – 50,0–99,9 kU/L; клас 6 (дуже високий рівень) >100 kU/L [2, 15, 16]. Встановлено, що у $9,6 \pm 1,3$ % дітей sIgE-антитіла не виявлялись (клас 0). З числа дітей з БА з позитивним Phadiator-тестом ($90,4 \pm 3,5\%$) лише у 29,4 % дітей виявили низький та помірний рівні sIgE-антитіл, у 23,5 % визначено високий рівень Phadiator-тесту і у 47,1 % – дуже високий рівень антитіл до суміші найпоширеніших інгаляційних алергенів. Серед інгаляційних рекомбінантних алергенів пилку колоскових та лугових трав найчастіше визначались алергени rPhl p 1 (головний) і Phl p 5, які мають високу перехресну реактивність з овочами і фруктами.

Сумарні антитіла sIgE до суміші пліснявих грибків (*Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Altemaria altermata*, *Helminthosporium halodes*) досліджені у 43 дітей із БА, у 18,6 % із них Phadiator-тест виявився від'ємним. З числа дітей із позитивним Phadiator-тестом до суміші пліснявих грибків у 45,7% дітей із БА були низькі рівні sIgE-антитіл (0,35–0,69 kU/L), у 42,8 % – помірні (0,70–3,49 kU/L) і тільки у 11,5 % дітей рівень sIgE-антитіл виявився високим (3,50–17,4 kU/L). Дуже високі показники не визначались. Слід відзначити, що за традиційними методами алергодіагностики алергени пліснявих грибків виявляються досить рідко. Відомо, що алергени пліснявих грибків мають високий ступінь перехресної реактивності до сирів, квасу, хлібобулочних виробів на основі дріжджів тощо. Отже, при виявленні цього виду алергії також слід враховувати ймовірність загострення хвороби від прийому продуктів.

При отриманні позитивного результату скринінгового Phadiator-тесту з тією чи іншою сумішшю алергенів враховували дані алергологічного і сімейного анамнезу, клінічний перебіг хвороби і для підтвердження даних скринінгового аналізу за відсутності протипоказів проводили шкірне тестування (прік-тест) із цільними алергенами. Надалі проводили цілеспрямовані елімінаційні заходи з врахуванням перехресної алергії та сублінгвальну алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) з цільними екстрактами алергенів. За відсутності ефекту від АСІТ екстрактами цільних алергенів, при ознаках полісенсibilізації і підозрі на наявність перехресної алергії визначали рекомбінантні алергени за допомогою імунофлюоресцентного методу на апараті IMMUNOCAP і в подальшому призначали АСІТ з рекомбінантними алергенами, згідно з отриманими результатами. У випадках, коли є всі анамнестичні дані про наявність алергії та клінічні прояви хвороби, існує необхідність проводити скринінгову алергодіагностику з різними сумішами алергенів до отримання позитивного результату.

За нашими даними, в регіоні Прикарпаття серед полінозів переважала сенсibilізація до лугових трав (їжака збірна, тимофіївка, вівсяниця), дерев (береза біла, вільха, ліщина, сосна, дуб). Повертаючись до питання взаємозв'язку між інгаляційними і харчовими алергенами у дітей із БА, то в нашому регіоні досить поширена алергія до пилку берези, який має перехресну реактивність з такими різними овочами і фруктами, як морква, картопля, яблука, слива, ківі, селера та ін. Як при вдиханні пилку дерева, до якого є сенсibilізація, так і при вживанні перерахованих плодів, можлива поява алергії і загострення бронхіальної астми і/або алергічного риніту.

Отже, шлях до встановлення причинно-значущого алергену за методом компонентної алергодіагностики (component-resolved diagnostics – CRD) є достатньо складним, високо вартісним і потребує особливої підготовки спеціалістів для трактування результатів алергодіагностики. У нашій роботі відображена незначна частка можливостей компонентної алергодіагностики в педіатрії, але вже сьогодні ми можемо вважати, що застосування рекомбінантних алергенів – це новий інструмент у діагностиці алергічних



реакцій I типу, який дозволяє отримати детальну інформацію про сенсibilізацію пацієнта, наявність перехресної реактивності з іншими алергенами, обґрунтувати доцільність і прогнозувати ефективність алергенспецифічної імунотерапії. Впровадження новітніх технологій в алергодіагностиці дозволяє одночасно встановити широкий спектр алергенів (мультиплексний підхід) і визначити алергологічний профіль пацієнтів. Завдяки їхньому застосуванню стає можливим максимально точно, на молекулярному рівні, визначити провідний компонент у складі цільних алергенів і, тим самим, своєчасно проводити цілеспрямовані елімінаційні заходи та проводити точний відбір хворих

для АСІТ, що слугує основою для індивідуалізованого лікування.

Висновки

Майбутнє алергології належить компонентній діагностиці, яка дозволяє визначити профіль сенсibilізації дитини з алергією на молекулярному рівні, прогнозувати ургентні алергічні реакції, максимально індивідуалізувати лікування, провести правильний відбір для алергоспецифічної імунотерапії. Компонентна алергодіагностика сприяє вчасному встановленню харчової сенсibilізації, уточненню клінічних аспектів перехресної реактивності, розробці елімінаційних заходів та індивідуальних дієтичних програм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д. Компонентная диагностика в педиатрии – новые возможности исследований при аллергических заболеваниях // *Практическая медицина*. 2016. №8. С 8-12.
2. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной алергодіагностики // *Русский медицинский журнал*. 2019. №1(II). С. 56-61.
3. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // *Иммунопатология, Алергология, Инфектология*. 2013. №3. С.36–46.
4. Консенсус WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной диагностике аллергии // *Алергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 1. С. 6-17.
5. Майданник В.Г., Фофанова О.В. Молекулярна алергодіагностика у дітей з бронхіальною астмою: ефективність та перспективи // *Прикарпатський вісник НТШ Пульс*. 2015. №4 (32). С. 9-17.
6. Мокроносова М.А. Алгоритм алергодіагностики с позиции доказательной медицины // *Астма и аллергия*. 2015. №2. С. 3–5.
7. Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Порецкова Г.Ю. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 4, С. 57-62,
8. Ревякина В.А. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей // *Астма и аллергия*. 2017. №3. С. 3-5.
9. Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. №6. С. 86-92.
10. Хоха Р.Н. Диагностика аллергии: реалии и перспективы. Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. Т.18, № 4. С. 481-486.
11. Шарикадзе Е.В., Москаленко Е.Д. Значимость персонифицированного подхода в диагностике аллергической патологии // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. №4. (109). С. 33-38.
12. Canonica G.W., Ferrando M., Baiardini I. et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018. №18 (1). P. 51-58.
13. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009. Vol.19, №1. P. 19–24.
14. Treudler R. Overview of component resolved diagnostics / R. Treudler, J.C. Simon // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. P. 110-117.
15. Samson H. A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol.. 5. P. 805-819.
16. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-Resolved Diagnosis to Optimize Allergen-Specific Immunotherapy in the Mediterranean Area. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, №1. P. 88-92.

**REFERENCES**

17. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д. Компонентная диагностика в педиатрии – новые возможности исследований при аллергических заболеваниях // *Практическая медицина*. 2016. №8. С 8-12.
18. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики // *Русский медицинский журнал*. 2019. №1(II). С. 56-61.
19. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // *Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2013. №3. С.36–46.
20. Консенсус WAO-ARIA-GA2LEN по молекулярной диагностике аллергии // *Аллергология и иммунология*. 2014. Т. 15, № 1. С. 6-17.
21. Майданник В.Г., Фофанова О.В. Молекулярна алергодіагностика у дітей з бронхіальною астмою: ефективність та перспективи // *Прикарпатський вісник НТШ Пульс*. 2015. №4 (32). С. 9-17.
22. Мокроносова М.А. Алгоритм аллергодиагностики с позиции доказательной медицины // *Астма и аллергия*. 2015. №2. С. 3–5.
23. Печуров Д.В., Тяжева А.А., Коновалова А.М., Порецкова Г.Ю. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии // *Практическая медицина*. 2020. Т. 18, № 4, С. 57-62,
24. Ревякина В.А. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей // *Астма и аллергия*. 2017. №3. С. 3-5.
25. Федотова М.М., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Евдокимова Т.А. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока // *Бюллетень сибирской медицины*. 2011. №6. С. 86-92.
26. Хоха Р.Н. Диагностика аллергии: реалии и перспективы. Часть 2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020. Т.18, № 4. С. 481-486.
27. Шарикадзе Е.В., Москаленко Е.Д. Значимость персонифицированного подхода в диагностике аллергической патологии // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. №4. (109). С. 33-38.
28. Canonica G.W., Ferrando M., Baiardini I. et al. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018. №18 (1). P. 51-58.
29. Ferrer M., Sanz M.L., Sastre J. et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009. Vol.19, №1. P. 19–24.
30. Treudler R. Overview of component resolved diagnostics / R. Treudler, J.C. Simon // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. P. 110-117.
31. Samson H. A. Update on food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol.. 5. P. 805-819.
32. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-Resolved Diagnosis to Optimize Allergen-Specific Immunotherapy in the Mediterranean Area. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, №1. P. 88-92.

Отримано 10.05.2021 р.



УДК 616.36-003.826

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.85-90

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ: ПОШУК ОПТИМАЛЬНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ І КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ РІШЕНЬ (огляд літератури)

Горленко О.М., Пушкаренко О.А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом інфекційних хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) на сучасному етапі стає однією із основних причин розвитку хронічних дифузних захворювань печінки у дітей та підлітків і є одним із проявів метаболічного синдрому.

Мета дослідження: оцінити існуючі патогенетичні та клінічні прояви НАЖХП, висвітлити основні діагностичні критерії НАЖХП у дітей та підлітків.

Матеріали та методи. Інформаційний огляд і аналіз літературних джерел для розкриття актуальних питань патології гепатобіліарної системи, зокрема, неалкогольної жирової хвороби печінки у дитячому віці.

Результати досліджень. НАЖХП — актуальна глобальна проблема в педіатрії, яка має тенденцію до зростання. Діагноз НАЖБП є діагнозом виключення і передбачає наявність таких клініко-лабораторних та інструментальних показників, як надлишкова вага або ожиріння, збільшення розмірів печінки, зміни сироваткових біомаркерів (принаймні АЛТ, АСТ, ЛФ, ліпидограми, рівня глюкози та інсуліна), ехографічних кількісних даних стеатозу печінки. Рання діагностика даного захворювання особливо важлива для дітей із факторами ризику для попередження важких та незворотніх ускладнень з боку гепатобіліарної системи в дорослому віці.

Висновки. Доведений взаємозв'язок між педіатричною НАЖХП і метаболічними факторами ризику, включаючи інсулінорезистентність, дисліпідемію, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, потребує мультидисциплінарного підходу до даної проблеми з метою своєчасної діагностики, лікування та уникнення прогресування патології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, стеатоз, діти, підлітки, ожиріння, метаболічний синдром.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and adolescents: search for optimal pathogenetic and clinical-diagnostic solutions (literature review)

Horlenko O., Pushkarenko O.

Abstract. *Introduction.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) at the present stage it becomes one of the main causes of chronic diffuse liver disease in children and adolescents and is one of the manifestations of metabolic syndrome.

The aim of the study - to evaluate the existing pathogenetic and clinical manifestations of NAFLD, to highlight the main diagnostic criteria for NAFLD in children and adolescents.

Materials and methods. Review and analysis of literature sources to reveal the non-alcoholic fatty liver disease.

Results. NAFLD an actual global problem in pediatrics, which has a tendency to grow. The diagnosis of NAFLD is a diagnosis of exclusion and involves the presence of clinical, laboratory and instrumental indicators such as overweight or obesity, increased liver size, changes in serum biomarkers (at least ALT, AST, LF, lipid profile, glucose and insulin levels), ultrasound abdominal investigation with steatometria of the liver. Early diagnosis of this disease is especially important for children with risk factors to prevent severe and irreversible complications of the hepatobiliary system later.

Conclusions. The proven relationship between pediatric NAFLD and metabolic risk factors, including insulin resistance, dyslipidemia, obesity, and cardiovascular disease, requires a multidisciplinary approach to the problem in order to diagnose, treat, and avoid disease progression in a timely manner.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, children, adolescents, obesity, metabolic syndrom



Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – клініко-патологічний синдромокомплекс, що включає гетерогенну групу захворювань печінки, спектр яких сягає від стеатозу печінки (аккумуляція триацилгліцеролів у печінці більша 5% її маси), стеатогепатиту (загальна інфільтрація різного ступеня на тлі жирової дистрофії гепатоцитів), фіброзу до цирозу печінки [1]. Інформація про дане захворювання починається з 1845 року, коли Адісон вперше згадує про жирову інфільтрацію печінки. В 1980 році Ludwig та співавт. запропонували термін неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [1, 9]. У 1986 році Schaffner і Thaler вперше впровадили назву «неалкогольна жирова хвороба печінки». У 2020 році інтернаціональним консенсусом, який складався із представників 22 країн світу дається нове визначення «метаболічно-асоційована неалкогольна жирова хвороба печінки» (МАЖХП), яке базується на наявності стеатозу та одного із критеріїв – ожиріння, надмірна вага, ЦД 2 типу, метаболічні зміни і дозволяє підкреслити системність та багатофакторність патогенезу захворювання.

Найбільша кількість пацієнтів із даною патологією за даними мета-аналізу (85 досліджень, понад 8 млн пацієнтів) реєструється в Південній Америці, Азії та європейських країнах [10]. Поширеність НАЖХП у дитячій популяції за останні десятиліття постійно збільшується, зокрема, за даними ВООЗ у дітей з ожирінням у віці від 5 до 18 років, які проживають на території Європейського Союзу, жирова дегенерація печінки визначалася у 27,9 % випадків [7, 19]. В Україні, на жаль, відсутні статистичні дані щодо поширеності НАЖХП у загальній дитячій популяції.

Мета дослідження

Оцінити існуючі патогенетичні та клінічні прояви НАЖХП, висвітлити основні діагностичні критерії НАЖХП у дітей та підлітків на сучасному етапі.

Матеріали та методи

Інформаційний огляд та аналіз літературних джерел для розкриття актуальних питань патології гепатобіліарної системи, зокрема, неалкогольної жирової хвороби печінки у дитячому віці.

Результати досліджень

НАЖБП частіше трапляється у хлопчиків, ніж у дівчаток [17]. Ці статеві відмінності обумовлені тим, що андрогени не роблять протекторної дії, а за деякими даними, навіть можуть сприяти прогресуванню НАЖБП. Ожиріння печінки у підлітків трапляється частіше, ніж у дітей молодшого віку, що зумовлено інтенсивними гормональними змінами в організмі підлітка, порушеннями харчування, недостатньою фізичною активністю [9]. А нещодавно проведене епідеміологічне дослідження виявило особливості сімейної схильності до НАЖБП. Виявилось, що ранній початок ожиріння у батьків підвищує ризик розвитку НАЖБП у дітей [3, 11, 17].

Серед факторів ризику, провідними первинними факторами ризику розвитку НАЖХП у дітей вважаються ожиріння та інсулінорезистентність [4], які розвивається під впливом генетичних і набутих факторів, особливо абдомінального ожиріння. Нечутливість тканин організму до дії інсуліну призводить до надмірного вступу вільних жирних кислот в печінку, посиленому ліпогенезу в гепатоцитах і розвитку стеатозу печінки [11, 17]. Визнано, що виникнення та прогресування НАЖХП асоціюється з певними індивідуальними особливостями геному [3, 8]. Обтяженість сімейного анамнезу щодо ожиріння, НАЖХП, цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик формування НАЖХП у дітей. У дослідженні Jeffrey B. Schwimmer й співавт. [2, 4] продемонстровано, що в 78 % батьків та 59 % сиблінгів дітей з НАЖХП також виявляється жирова дистрофія печінки й захворювання характеризується високим рівнем успадкування [8]. Низька вага при народженні асоціюється з раннім ожирінням і також є предиктором НАЖХП [17].

Певні дієтичні особливості, а саме надмірне споживання вуглеводів, фруктози, сахарози, дисбаланс між омега-6 та омега-3 поліненасиченими кислотами в раціоні також сприяють розвиткові НАЖХП.

Вторинна НАЖХП розвивається при порушенні процесів травлення і всмоктування в результаті захворювання підшлункової залози, синдрому мальабсорбції, недостатнього, надлишкового, а також парентерального харчування; ендокринних захворюваннях і порушеннях обміну речовин (гіпотиреоз, синдром Кушинга та ін.); інфекційних та запальних захворюваннях органів травної сис-



теми (виразковий коліт, хвороба Крона, надлишковий бактеріальний ріст в тонкій кишці, туберкульоз, хронічний вірусний гепатит С та ін.); дії гепатотоксичних сполук (тетрацикліну, метотрексату, глюкокортикоїдів, синтетичних естрогенів і ін.; хімічних речовин - фітотоксинів, токсинів грибів, сполук ртуті, органічних розчинників і ін.); спадкових і метаболічних захворюваннях (абеталіпопротеїнемія, галактоземія, хвороба накопичення глікогену, хвороба Вільсона - Коновалова і Вебера - Крісчен і ін.) [15].

Механізм розвитку й прогресування НАЖХП є складним і багатофакторним процесом. У даний час існують дві провідні концепції, що пояснюють патогенез НАЖХП, – теорія двох ударів та теорія багатьох паралельних ударів [16]. Перший удар (морфологічно – жирова дистрофія або простий стеатоз) призводить до акумуляції ліпідів у гепатоцитах завдяки основним механізмам:

- надмірне надходження вільних жирних кислот унаслідок підсиленого ліполізу;
- зниження рівнів оксидації вільних жирних кислот у печінці;
- підвищення печінкового ліпогенезу;
- пригнічення секреції гепатоцитами ліпопротеїдів дуже низької щільності.

Другий удар (морфологічно – стеатогепатит) – це розвиток оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції гепатоцитів при накопиченні ліпотоксичних метаболітів жирних кислот і вільних активних радикалів кисню та азоту.

Теорія багатьох паралельних ударів передбачає прогресування стеатозу в стеатогепатит відбувається в генетично схильних індивідуумів унаслідок розвитку системної й локальної запальної відповіді в паренхімі печінки. Тригерами запалення провідну роль відіграють адипоцитокіни та сигнали інтестинального походження [16].

Розвиток стеатозу є універсальною реакцією на вплив різноманітних ендо- та екзогенних чинників, тому уточнення етіологічного фактора його формування повинно займати провідне місце в діагностиці захворювання. Установлення діагнозу НАЖХП є можливим за відсутності ознак іншої природи ураження печінки, насамперед вірусного, аутоімунного й медикаментозно індукованого гепатиту [4].

Діагноз НАЖХП базується перш за все на клінічних знахідках, лабораторних тестах, ін-

струментальних методах візуалізації і біопсії печінки, яка вважається золотим стандартом діагностики [8]. НАЖХП у дітей не має певних клінічних ознак і є випадковою знахідкою в асимптомних пацієнтів. Маніфестація захворювання найчастіше відбувається у віці понад 10 років. У клінічній картині НАЖХП у дітей превалюють неспецифічні симптоми: загальна слабкість, швидка втомлюваність, виснажливність. У 42–59 % пацієнтів, частіше при прогресуванні стеатогепатиту, спостерігаються болі в правому верхньому квадранті живота [2]. При фізикальному обстеженні гепатомегалія різного ступеня виявляється більше ніж у 50 % випадків. Вимірювання окружності талії в дітей, на відміну від дорослих, є достатнім критерієм для підтвердження наявності центрального ожиріння та суттєвим предиктором розвитку метаболічного синдрому [2, 4].

Лабораторна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) спрямована на виявлення інсулінорезистентності, дисліпідемії, а також ознак ушкодження гепатоцитів і прогресування НАЖХП — маркерів цитолізу й холестазу, системного запалення, апоптозу, оксидативного стресу та фіброзу.

Інструментальна неінвазивна діагностика полягає в проведенні, перш за все, ультразвукової діагностики органів черевної порожнини в В-режимі [4, 10] і сприяє тому, щоб на рівні первинної медичної допомоги визначити ризик розвитку НАЖХП у осіб з високим метаболічним ризиком, на втроинному і третинному рівні медичної допомоги ідентифікувати пацієнтів з більш поганим прогнозом, оцінити прогресування захворювання, прогнозувати відповідь на терапевтичне втручання. Досягнення даних цілей дозволить зменшити потребу в біопсії печінки. Отже, ступінь ожиріння за допомогою ультразвукового дослідження оцінюється відповідно до таких критеріїв:

- підвищена ехогенність паренхіми печінки;
- задне ослаблення візуалізації правої частки;
- зменшення видимості внутрішньопечінкових судин;
- втрата візуалізації діафрагми;
- підвищення контрасту ехогенності паренхіми між правої ниркою та печінкою.

Надзвичайно важливим є новий доступний неінвазивний метод ультразвукової



кількісної стеатометрії, який тільки починає впроваджуватися в практичну діяльність і дозволяє класифікувати жирову інфільтрацію відповідно до таких ступенів:

S0 – стеатоз відсутній, $\leq 2,19$ дБ/см;

S1 – мінімальний стеатоз, ≥ 5 % гепатоцитів зі стеатозом, 2,2–2,29 дБ/см;

S2 – помірний стеатоз, $\geq 6-32$ % гепатоцитів зі стеатозом, 2,3–2,9 дБ/см;

S3 – виражений стеатоз, $\geq 33-100\%$ гепатоцитів зі стеатозом, $\geq 2,9$ дБ/см.

Найбільш інформативним методом визначення жирового гепатозу на сьогодні є МРТ та МР-спектроскопія [5]. МР-візуалізація, включаючи оцінку стеатозу за протонною щільністю жирової фракції, є об'єктивним підходом для точної оцінки стеатозу печінки у дітей без здійснення біопсії печінки [13]. Проте, звичайно, біопсія має вирішальне значення для дифдіагностики двох стадій НАЖХП – НАЖГ (неалкогольного жирового гепатозу) від НАСГ (неалкогольного стеатогепатиту), незважаючи на травматичність та погрішності забору матеріалу [6, 12].

НАЖГ (неалкогольний жировий гепатоз) включає: а) стеатоз печінки, б) стеатоз з лобулярним або порталним запаленням без балонної дистрофії, с) стеатоз з балонної дистрофією, але без запалення. Для встановлення діагнозу НАСГ (неалкогольний стеатогепатит) необхідна наявність стеатозу, балонної дистрофії і лобулярного запалення одночасно [4]. Можливі й інші гістологічні зміни, але вони не вважаються необхідними для постановки діагнозу: порталне запалення, поліморфноядерні інфільтрати, тільця Мелорі-Денка, апоптотичні тільця, прозорі вакуолізовані ядра, мікровезикулярний стеатоз і мегамітохондрії.

Відповідно до клінічних рекомендацій EASL-EASD-EASO з діагностики і лікування не-

алкогольний жирової хвороби печінки, а саме – Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver; EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes; EASD) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity; EASO) перебіг НАСГ у дітей багато в чому схожий із таким у дорослих, хоча розподіл уражень може відрізнятися. Портальне запалення трапляється часто, але воно може бути присутнім і у дорослих з більш важкою формою захворювання. Балонна дистрофія гепатоцитів і тільця Мелорі-Денка при НАСГ у дітей трапляються спорадично, переважає хронічне порталне запалення. На підставі характерної гістологічної картини була розроблена спеціальна гістологічна шкала НАЖБП у дітей - Paediatric NAFLD Histological Score, PNHS – для уточнення класифікації дітей з / без НАСГ.

Висновки

Неалкогольна жирова хвороба печінки у дітей і підлітків на сьогодні є найбільш частотою формою хронічного захворювання печінки, яка стосується 10-120 % загальної педіатричної популяції. Впродовж наступних 10 років очікується, що дана ситуація стане основною в структурі захворюваності гепатобіліарної системи з подальшим розвитком печінкової недостатності і потреби в трансплантації печінки. Чіткий взаємозв'язок між педіатричною НАЖХП і метаболічними факторами ризику, включаючи інсулінорезистентність, дисліпідемії, ожиріння, кардіоваскулярні захворювання, потребує мультидисциплінарного підходу до даної проблеми.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24038.html
2. Степанов Ю. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (I частина) / Ю. М. Степанов, О. Є. Абатуров, Н. Ю. Завгородня, І. Ю. Скирда // *Гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 122-131. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/gastro_2015_3_18.
3. Alisi A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment / A. Alisi, S. Cianfarani, M. Manco [et al.] // *Ann Med*. 2012. № 44(1). P. 29-40.
4. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology,



- and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012. № 107(6). P. 811-26.
5. Deng J. Quantitative MRI for hepatic fat fraction and T2 measurement in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Deng, M.N. Fishbein, C.K. Rigsby [et al.] // *Pediatr Radiol*. 2014. № 44(11). P. 1379-87.
 6. Dezsofi A. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsofi, U. Baumann, A. Dhawan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. № 60(3). P. 408-420.
 7. Goyal N.P. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / N.P. Goyal, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis*. 2016. № 20(2). P. 325-338. doi:10.1016/j.cld.2015.10.003
 8. Marzuillo P. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics / P. Marzuillo, E. Miraglia del Giudice, N. Santoro // *World J Gastroenterol*. 2014. № 20(23). № 7347-7355. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7347
 9. Masarone M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. [Epub ahead of print].
 10. Monteiro P.A. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents / P.A. Monteiro, B de M Antunes, L.S. Silveira [et al.] // *BMC Pediatr*. 2014. № 14. P. 25.
 11. Ozhan B. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / B. Ozhan, D. Ersoy, S. Kiremitci [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015. № 19. P. 3450-3458.
 12. Ovchinsky N. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view / N. Ovchinsky, R.K. Moreira, J. H. Lefkowitz // *Adv Anat Pathol*. 2012. № 19(4). P. 250-62.
 13. Middleton M.S. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.S. Middleton, M.L. Van Natta, E.R. Heba [et al.] // *Hepatology*. 2018. № 67(3). P. 858-872. doi:10.1002/hep.29596
 14. Pacifico L. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. № 24(7). P. 737-43.
 15. Pacifico L. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Int J Endocrinol*. 2013. № 2013. P. 381-014.
 16. atziu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto Day [et al.] // *J Hepatol*. 2010. № 53(2). P. 372-84.
 17. Swiderska-Syn M. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Swiderska-Syn, A. Suzuki, C.D. Guy [et al.] // *Hepatology*. 2013. № 57(5). P. 1814-25.
 18. Vajro P. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro, S. Lenta, P. Socha [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. № 54(5). P. 700-13.
 19. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Henry, M. Wymer // *Hepatolog*. 2016. № 64 (1). P.73-84.

REFERENCES

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.2014 №826 "Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tehnologichnyh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomogy pry hronichnyh neinfekciynyh hepatyтах".
2. Stepanov Y. M. Nealkoholna gzyrova hovoroba pechinky v ditey: suchasnyi poglyad na mozlyvosti diagnostyky i likuvannya (I chastyna) / Y. M. Stepanov, O. YE. Abaturon, N. Y. Zavgorodnya, I. Y. Skyrda // *Gastroenterologiya*. 2015. № 3. C. 122-131.
3. Alisi A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment / A. Alisi, S. Cianfarani, M. Manco [et al.] // *Ann Med*. 2012. № 44(1). P. 29-40.
4. Chalasani N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012. № 107(6). P. 811-26.



5. Deng J. Quantitative MRI for hepatic fat fraction and T2 measurement in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease / J. Deng, M.N. Fishbein, C.K. Rigsby [et al.] // *Pediatr Radiol*. 2014. № 44(11). P. 1379-87.
6. Dezsofi A. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / A. Dezsofi, U. Baumann, A. Dhawan [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. № 60(3). P. 408-420.
7. Goyal N.P. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / N.P. Goyal, J.B. Schwimmer // *Clin. Liver Dis*. 2016. № 20(2). P. 325-338. doi:10.1016/j.cld.2015.10.003
8. Marzuillo P. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics / P. Marzuillo, E. Miraglia del Giudice, N. Santoro // *World J Gastroenterol*. 2014. № 20(23). № 7347-7355. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7347
9. Masarone M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history / M. Masarone, A. Federico, L. Abenavoli [et al.] // *Rev Recent Clin Trials*. 2014. [Epub ahead of print].
10. Monteiro P.A. Body composition variables as predictors of NAFLD by ultrasound in obese children and adolescents / P.A. Monteiro, B de M Antunes, L.S. Silveira [et al.] // *BMC Pediatr*. 2014. № 14. P. 25.
11. Ozhan B. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / B. Ozhan, D. Ersoy, S. Kiremitci [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015. № 19. P. 3450-3458.
12. Ovchinsky N. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view / N. Ovchinsky, R.K. Moreira, J. H. Lefkowitz // *Adv Anat Pathol*. 2012. № 19(4). P. 250-62.
13. Middleton M.S. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M.S. Middleton, M.L. Van Natta, E.R. Heba [et al.] // *Hepatology*. 2018. № 67(3). P. 858-872. doi:10.1002/hep.29596
14. Pacifico L. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. № 24(7). P. 737-43.
15. Pacifico L. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children / L. Pacifico, E. Bonci, G. Andreoli, [et al.] // *Int J Endocrinol*. 2013. № 2013. P. 381-014.
16. Ratziu V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto Day [et al.] // *J Hepatol*. 2010. № 53(2). P. 372-84.
17. Swiderska-Syn M. Hedgehog pathway and pediatric nonalcoholic fatty liver disease / M. Swiderska-Syn, A. Suzuki, C.D. Guy [et al.] // *Hepatology*. 2013. № 57(5). P. 1814-25.
18. Vajro P. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee / P. Vajro, S. Lenta, P. Socha [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. № 54(5). P. 700-13.
19. Younossi Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif, Y. Henry, M. Wymer // *Hepatology*. 2016. № 64 (1). P.73-84.

Отримано 14.05.2021 р.



УДК616.12-008.331.1-056.52-06:616.36/.361
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.91-97

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В АСОЦІАЦІЇ З ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ДІТЕЙ ЗАСОБАМИ ЕСЕНЦІАЛЬНИХ ФОСФОЛІПІДІВ

Горленко О.М., Сочка Н.В., Томей А.І., Дебрецені О.В.

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

Резюме. *Вступ.* Незважаючи на прогрес у профілактиці, діагностиці, лікуванні та контролі високого кров'яного тиску (АТ), спостерігається подальша негативна тенденція до збільшення частоти есенціальної гіпертензії (ЕАГ) у дитячого населення. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) - перша ланка в патофізіології серцево-судинного континууму, в основі якого лежать прогресуючі ураження судин, що посилюються при гіпертонії.

Мета дослідження. Оцінити розроблене оптимізоване лікування артеріальної гіпертензії в асоціації з ендотеліальною дисфункцією у дітей, із застосуванням есенціальних фосфоліпідів, за динамічними змінами морфофункціональних показників.

Матеріали та методи. На першому етапі роботи було обстежено 80 підлітків у віці 15–17 років (середній вік $16,0 \pm 0,11$) з ЕАГ в асоціації з ЕД. Серед досліджуваних було 32 хлопців ($40,0 \pm 7,75$) та 48 дівчат ($60,0 \pm 7,75$).

Другий етап включав розподіл досліджуваних на 2 підгрупи. У пацієнтів першої підгрупи було застосовано базове лікування (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту третього покоління), у пацієнтів другої - оптимізоване лікування (базове лікування - з додаванням, доповненим сертифікованим препаратом, лецитином) Дози визначали відповідно до інструкцій та віку, курс лікування 2 місяці.

При дослідженні застосовувались: ЕКГ, ЕхоКГ, ультрасонографія, морфофункціональні дослідження ендотелію.

Результати досліджень. Під впливом оптимізованого лікування за рахунок включення лецитину у дітей з ЕАГ з ЕД відбувається динамічне зниження рівня ІММ ЛШ, зменшення КДО і підвищення абсолютних значень УО, ФВ. Співвідношення V_e/V_a мало спрямування до підвищення. Вазоконстрикція судин при проведенні тесту з реактивною гіперемією значно знизилася, однак ступінь вазодилатації варіював залежно від методу терапії. Товщина КІМ знизилася в 1,12 разу у дітей з оптимізованою схемою лікування.

Рівні індексу жорсткості аорти мали тенденцію до зниження (з $0,88 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,01$ і до $0,63 \pm 0,01$ відповідно по групах та в порівнянні з даними контрольної групи - $0,55 \pm 0,01$), що відображає покращення гемодинамічних показників. Проведене дослідження та отримані динамічні показники у хворих з ЕАГ в асоціації з ЕД з урахуванням впливу розробленого оптимізованого лікування на зміни профілю діастолічного наповнення ЛШ, порушення функції ендотелію артерій підтверджують можливість позитивної корекції величини сумарного ризику виникнення та розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

Висновки. Включення до лікувального комплексу дітям з ЕАГ та ЕД препарату есенціальних фосфоліпідів сприяє оптимізації профілю діастолічного наповнення ЛШ і нівелюванню дисфункції ендотелію судин та свідчать про позитивний вплив оптимізованого лікування на величину сумарного ризику виникнення та розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, діти

The optimized treatment of arterial hypertension in the association with endothelial dysfunction in the children by essential phospholipids

Horlenko O.M., Sochka N.V., Tomey A.I., Debretseni O.V.

Abstract. *Introduction.* There is a further negative trend towards an increase in the incidence of essential hypertension (EAG) in children, despite progress in the prevention, diagnosis, treatment and control of high blood pressure (BP). Endothelial dysfunction (ED) is the first link in the pathophysiology of the cardiovascular continuum, which is based on progressive vascular lesions by hypertension exacerbated.



The aim of the study. To evaluate the developed optimized treatment of Arterial Hypertension in association with Endothelial dysfunction in the children, with the essential phospholipids using, according to the dynamic changes of morphofunctional parameters.

Materials and methods. At the first stage, 80 adolescents aged 15–17 years (mean age 16.0 ± 0.11) with Essential Arterial Hypertension (EAH) in association with Endothelial dysfunction (ED) were examined. Among the subjects were 32 boys (40.0 ± 7.75) and 48 girls (60.0 ± 7.75).

The second stage included the division of the subjects into 2 subgroups. In patients of the first subgroup, basic treatment (angiotensin-converting enzyme inhibitor of the third generation) was used, in patients of the second - optimized treatment (basic treatment - with the addition of a certified drug, lecithin). Doses were determined according to instructions and age, course of treatment was 2 months.

We used for the study the following: ECG, echocardiography, ultrasonography, morphofunctional studies of the endothelium.

Results of the research. There is a dynamic decrease in the level of left ventricular myocardial mass index (LV IMM), reduction of end-diastolic volume (EDV) and increase in the absolute values of shock volume (SV), ejection fraction (EF), The V_e / V_a ratio had a tendency to increasing. By using of optimized treatment due to the inclusion of lecithin in children with EAH with ED. Vasoconstriction of vessels during the reactive hyperemia test was significantly reduced, but the vasodilation degree varied depending on the method of therapy. The thickness of KIM decreased by 1.12 times in children which using an optimized treatment scheme. The Aortic stiffness index levels wad tended to decreasing (from 0.88 ± 0.02 to 0.71 ± 0.01 and to 0.63 ± 0.01 , respectively, by groups and compared with the control group - 0.55 ± 0.01), which reflects the hemodynamic parameters improvement. The performed study and obtained results of the dynamic parameters in patients with EAH in association with ED after optimized treatment confirmed the positive influence on the correction of the total risk of cardiovascular complications, changes in the profile of LV diastolic filling, dysfunction of arterial endothelium.

Conclusions The inclusion of essential phospholipids in the treatment of children with EAH and ED assist to optimization of the LV diastolic filling profile and exclude vascular endothelial dysfunction. And as result we can think that the optimized therapy have a positive effect on the value of the total risk of cardiovascular complications occurrence and development.

Key words: Essential Arterial Hypertension, Endothelial Dysfunction, children

Вступ

Незважаючи на прогрес у профілактиці, діагностиці, лікуванні та контролі високого кров'яного тиску (АТ), спостерігається подальша негативна тенденція до збільшення частоти есенціальної гіпертензії (ЕАГ) у дитячого населення. Потенційно, у кожній третій дитині з гіпертензією розвивається гіпертонічна хвороба в майбутньому, що визначає важливість ранньої діагностики та профілактики розвитку патології, коли артеріальна гіпертензія не стабільна. Однак клінічні та патогенетичні особливості ЕАГ у дитячому віці вивчені недостатньо. Це пояснюється наявністю різних патогенетичних механізмів розвитку ЕАГ та особливостями його клінічних проявів у дітей, недостатнім вивченням факторів, завдяки яким реалізуються основні механізми серцево-судинного ремоделювання [1,2].

У широкому розумінні ендотеліальна дисфункція (ЕД) - це стан ендотелію судин, який супроводжується порушеннями вазотонічної, ремоделюючої, протизапальної та антикоагулянтної функцій. ЕД - перша ланка в патофізіології серцево-судинного континууму, в основі якої лежать прогресуючі ураження судин, що посилюються при гіпертонії.

Розглядаючи функції ендотелію, можна говорити про дуже складний механізм взаємодії антагоністичних медіаторів, а також про регуляцію ними різних фізіологічних ефектів. Спектр біологічно активних речовин, що виділяються ним, різко змінюється, коли функція або структура ендотелію порушені. За несприятливих умов ендотелій стає ініціатором (або модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі. Стійке підвищення судинного тонузу призводить до перебудови судинної стінки [4]. Етапам структурних змін передують функціональні розлади, викликані дисбалансом співвідношення судинозвужувальних та судинорозширювальних реакцій. Порушення цього балансу, що виявляється в розвитку дисбалансу між факторами, що секретуються ендотеліальними клітинами, супроводжується розвитком дисфункції ендотелію.

Мета дослідження

Оцінити розроблене оптимізоване лікування артеріальної гіпертензії в асоціації з ендотеліальною дисфункцією у дітей, із застосуванням есенціальних фосфоліпідів, за динамічними змінами морфофункціональних показників.



Матеріали та методи

На першому етапі роботи було обстежено 80 підлітків у віці 15–17 років (середній вік $16,0 \pm 0,11$) з дисфункцією ендотелію. Серед досліджуваних було 32 хлопців ($40,0 \pm 7,75$) та 48 дівчат ($60,0 \pm 7,75$).

Другий етап включав розподіл досліджуваних на 2 підгрупи. У пацієнтів першої підгрупи було застосовано базове лікування (інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту третього покоління), у пацієнтів другої - оптимізоване лікування (базове лікування - з додаванням, доповненим сертифікованим препаратом, лецитином) Дози визначали відповідно до інструкцій та віку для 2 місяці.

У дослідженні були використані ЕКГ, ехокардіографія, ультрасонографія, морфофункціональне дослідження ендотелію. Діастолічну функцію лівого шлуночка досліджували за методикою Л.К. Хаттл, Б. Ангельсен, 1985 [5] в імпульсному доплерівському режимі з картографуванням трансмітрального потоку від верхівкового доступу до серця. Оцінка діастолічної функції ЛШ проводилася для відображення швидких потоків у фазі раннього (V_e) та пізнього (V_a) діастолічного наповнення, їх співвідношення (V_e / V_a). Індекс жорсткості аорти визначається як відношення між пульсовим АТ (ПАТ) та ударним об'ємом (УО).

Оцінку діастолічної функції ЛШ проводили за показниками швидкостей потоку у фазах раннього (V_e) та пізнього (V_a) діастолічного наповнення, їх співвідношення (V_e / V_a). Індекс жорсткості аорти визначався як співвідношення між імпульсним АТ (РАТ) та ударним об'ємом (ПУ).

Для виявлення дисфункції ендотелію було проведено тест на реактивну гіперемію за допомогою TOSHIBA Arlio 400 (пристрій з лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц).

Ендотеліальна дисфункція характеризувалася такими параметрами:

V_{max} - Максимальна систолічна (або пікова) швидкість - це фактична максимальна лінійна швидкість кровотоку вздовж осі судини, виражена в мм / с, см / с або м / с.

V_{xv} - мінімальна діастолічна лінійна швидкість кровотоку вздовж судини.

V середнє - інтеграл швидкості під кривою, що охоплює спектр кровотоку в судині.

RI (Resistivity Index, index Purcell) - індекс судинного опору. $RI = (V_{\text{систолічний}} - V_{\text{діастолічний}}) / V_{\text{систолічний}}$. Відображає стан опору кровотоку дистальніше місця вимірювання.

PI (індекс пульсації, індекс Гослінга) - індекс пульсації, опосередковано відображає стан опору кровотоку. $PI = (V_{\text{систолічний}} - V_{\text{діастолічний}}) / V_{\text{середнє}}$. Цей показник є більш чутливим, ніж RI, оскільки в розрахунках використано V середнє значення, яке реагує раніше на зміну діаметра та судинного тону, ніж $V_{\text{систолічний}}$. PI, RI необхідно аналізувати разом, оскільки вони суттєво відрізняються властивостями кровотоку в артерії. Використання лише одного з них може спричинити діагностичні помилки.

Результати роботи було розглянуто комісією з біоетики. При проведенні дослідження були дотримані правила безпеки здоров'я і збережені права обстежених дітей. Порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень не було.

Результати досліджень

Для виявлення ендотеліальної дисфункції була проведена проба реактивної гіперемії у досліджуваного контингенту дітей. Дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники проби реактивної гіперемії

Показник	До компресії n=80	Після компресії n = 80
V_{max} , cm /s	$86,8 \pm 1,02$	$104,1 \pm 2,16$
V_{min} , cm /s	0	$1,14 \pm 0,06$
$V_m \text{ mean}$, cm /s	$9,48 \pm 0,59$	$8,61 \pm 0,63$
PI, mm	$1,00 \pm 0,04$	$4,5 \pm 0,27$
Rimm	$5,71 \pm 0,69$	$0,91 \pm 0,07$
ΔD , %		8,59
KIM, mm	$0,56 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03$



При проведенні проби реактивної гіперемії вихідний діаметр плечової артерії у досліджуваних дітей основних груп був достовірно більший в порівнянні з нормативними параметрами. Приріст діаметра артерії (ΔD) під час проби реактивної гіперемії в досліджуваних груп складав менше 10 % (8,59 %), що вва-

жається критерієм наявності ендотеліальної дисфункції [6]. Також спостерігається збільшення показника КІМ ($0,56 \pm 0,03$ мм), який за даними авторів, у здорових дітей ідентичного віку не перевищує $0,41 \pm 0,004$ мм [8].

Наводимо ультразвунограми обстеження (рис 1,2)

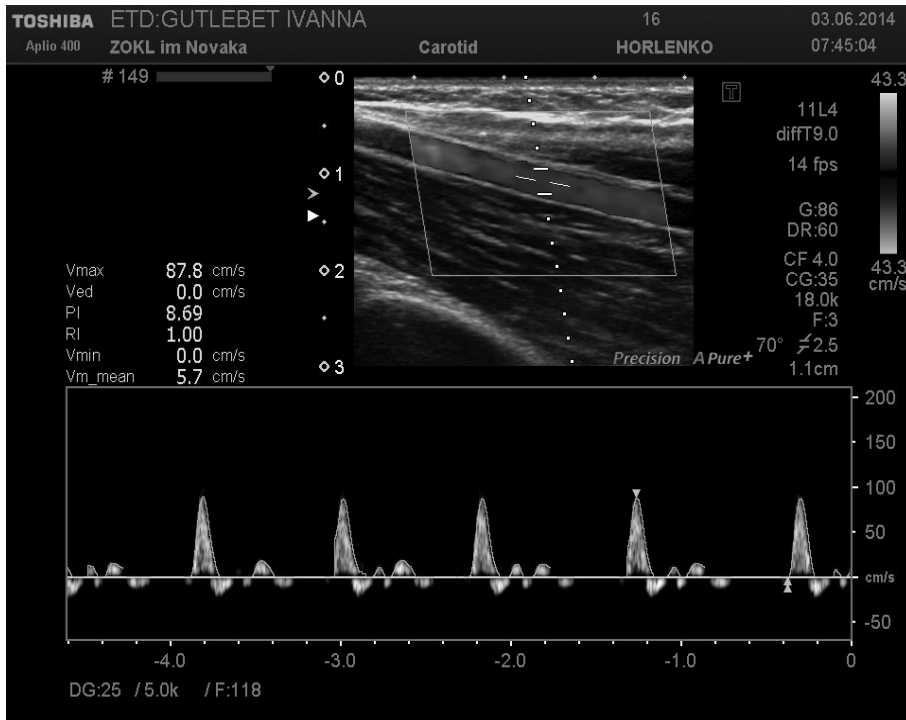


Рис. 1. Стан судинного кровотоку до компресії.

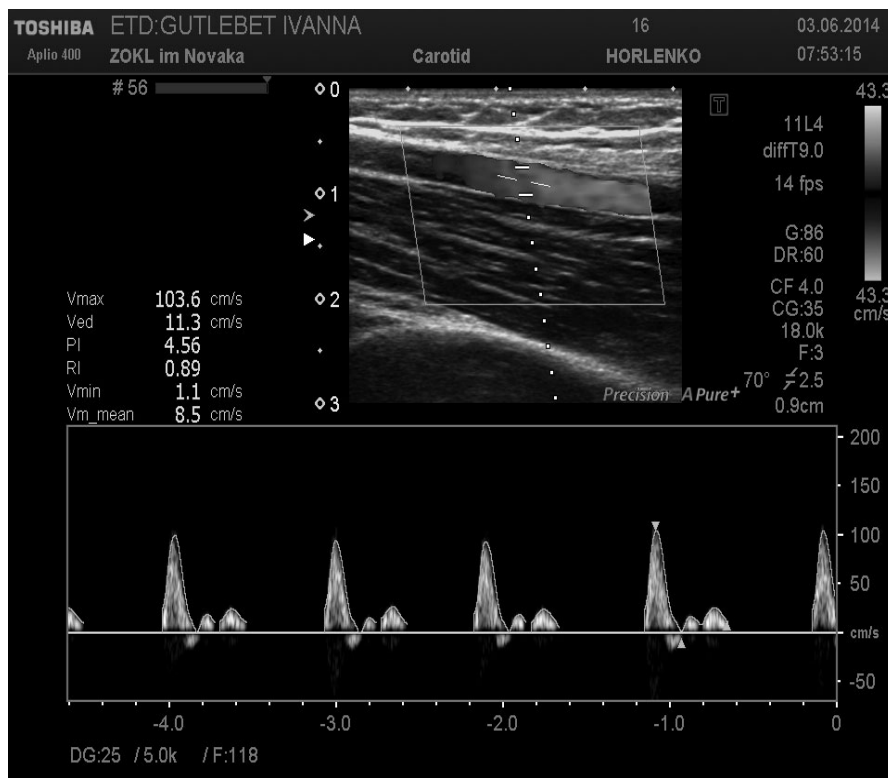


Рис. 2. Стан судинного кровотоку після компресії.



Сукупність динамічних показників під час лікування, що характеризують дис-

функцію ендотелію, розглянуто в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники проби реактивної гіперемії в динаміці лікування у дітей з ПАГ з ЕД, $M \pm m$

Показник	До компресії		Після компресії	
	Базова терапія n=40	Оптимізована терапія n=40	Базова терапія n=40	Оптимізована терапія n=40
Vmax (см /с)	79,12±2,01	86.80±1,02	95,36±3,12	104.1±2,16
Vmin (см /с)	0,15±0,01	0	1,02±0,31	1.14±0,06
Vm mean (см /с)	5,57±0,37	5,48±0,59	7,61±0,42	8.61±0,63*
PI (мм)	8,64±1,78	8,40±0,04	5,31±1,73*	4.52±0,27*
RI (мм)	1,00±0,02	1,00±0,69	0,90±0,11	0.91±0,07
ΔD (%)	0	0	8,86	9,69
KIM (мм)	0,56±0,03	0,55±0,02	0,56±0,03	0,50±0,01

Примітка: * $p < 0,05$ між групами.

Приріст діаметра артерії під час реактивної гіперемії в досліджуваних групах становив менше 10 %, що вважається критерієм наявності ендотеліальної дисфункції. Оцінка дослідження ехоструктурних властивостей сонних артерій показала, що у дітей основних груп спостерігається достовірне збільшення товщини комплексу інтима-медіа. Приріст діаметра артерії під час реактивної гіперемії в динаміці у дітей мав тенденцію до підвищення, але тільки у дітей, що отримували оптимізоване лікування наближався до границі референції (з 8,59 % до 9,69 %). На початку дослідження спостерігалось збільшення показника KIM ($0,56 \pm 0,03$ мм), рівень якого в динаміці лікування більш значимо знижувався в групі з оптимізованим методом лікування (з $0,56 \pm 0,03$ мм до $0,55 \pm 0,02$ мм та з $0,56 \pm 0,03$ мм до $0,50 \pm 0,01$ мм. Індекс пульсації судин (PI) суттєво знижувався в 2 рази у групі дітей з оптимізованим лікуванням, але не досягав верхньої межі референції.

Достатньо інформативними були результати динамічного ЕхоКГ дослідження проведеного у обстежуваного дитячого контингенту під час лікування. За даними показників трансмітрального кровотоку, спостерігається незначне підвищення амплітуди піку E відповідно по групах і зниження висоти піку A у дітей обох досліджуваних груп. Співвідношення E/A мало спрямування до підвищення рівнів (з $1,37 \pm 0,18$ до $1,60 \pm 0,11$ та до $1,80 \pm 0,23$ відповідно по групах).

Зміни ЕХО-показників: зменшення пікової швидкості хвилі E; збільшення пікової швид-

кості хвилі A; зменшення співвідношення V_e / V_a ; подовження тривалості фази ізovolюмічного розслаблення; збільшення часу DT можуть розцінюватись як початкові прояви діастолічної дисфункції в обстежених дітей. Дані ЕХО показників дослідження у обстеженого дитячого контингенту вкладаються в характеристику моделі діастолічної дисфункції (ДД) сповільненого розслаблення. Порушення в морфофункціональній характеристиці лівого шлуночка супроводжувалися і змінами структури інших порожнин серця, а також показників центральної та периферичної ланок гемодинаміки. Підтвердженням процесів ремоделювання міокарда у підлітків з ПАГ може бути зміна таких показників, як ІММЛШ і ВТЗСЛШ.

Рівні індексу жорсткості аорти мали тенденцію до зниження (з $0,88 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,01$ і до $0,63 \pm 0,01$ відповідно по групах), що відображає покращення гемодинамічних показників. За нашими даними, було виявлено підвищення часу ізovolюмічного розслаблення IVRT та зниження швидкості раннього діастолічного наповнення, які є ознаками діастолічної дисфункції.

ІММ ЛШ зменшився в динаміці під впливом лікування і складав $75,88 \pm 2,43$ г/м² та $73,09 \pm 2,18$ г/м² відповідно по групах, що дає можливість зробити висновок про зворотну тенденцію розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих із ПАГ. Це виражалося в зменшенні кінцево-діастолічного об'єму (КДО) (з $108,13 \pm 2,01$ мл до $98,97 \pm 3,4$ мл у групі з оптимізованим лікуванням та без змін у



групі, які отримували базове лікування) і підвищенні абсолютних значень УО (з $65,02 \pm 2,73$ мл до $70,38 \pm 1,78$ мл та з $65,02 \pm 2,73$ мл до $80,10 \pm 2,18$ мл відповідно по групах), ФВ лівого шлуночка (з $65,94 \pm 1,88\%$ до $69,32 \pm 1,61\%$ та з $66,27 \pm 1,95\%$ до $75,00 \pm 1,38\%$ відповідно по групах). Таке підвищення характерне для гіперкінезії міокарда. В процесі призначення оптимізованого лікування з лецитином вазоконстрикція при проведенні тесту з реактивною гіперемією значно зменшилася. Отримані дані про зміни профілю діастолічного наповнення ЛШ і порушення функції ендотелію артерій під впливом лікування хворих з ЕАГ в асоціації з ЕД свідчать про позитивний вплив оптимізованого лікування на величину сумарного ризику виникнення та розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

Висновки

1. Проведене дослідження й отримані динамічні показники у хворих з ЕАГ в асоціа-

ції з ЕД з урахуванням впливу розробленого оптимізованого лікування на зміни профілю діастолічного наповнення ЛШ, порушення функції ендотелію артерій підтверджують можливість позитивної корекції величини виникнення та розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань.

2. Вазоконстрикція судин при проведенні тесту з реактивною гіперемією значно знизилася, однак ступінь вазодилатації варіював залежно від методу терапії.

3. Під впливом оптимізованого лікування за рахунок включення лецитину у дітей з ЕАГ з ЕД відбувається зниження рівня ІММ ЛШ, зменшення КДО і підвищення абсолютних значень УО, ФВ. Співвідношення V_e/V_a мало спрямування до підвищення.

4. Рівні індексу жорсткості аорти мали тенденцію до зниження (з $0,88 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,01$ і до $0,63 \pm 0,01$ відповідно по групах та в порівнянні з даними контрольної групи – $0,55 \pm 0,01$), що відображає покращення гемодинамічних показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білецький С.В., Бойко В.В., Петринич О.А., Казанцева Т.В. (2017). Ендотеліальна дисфункція та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*. 1(59): 160–163. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.36>
2. Квашніна Л.В., Ігнатова Т.Б. (2016). Профілактика порушень ендотеліальної функції у дітей у період переходу від здоров'я до синдрому вегетативної дисфункції. *Современная педиатрия*. 5(77): 16–24. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.77.16>
3. Кашкалда Д.А. (2020). Особливості змін стрес-регулюючих систем у підлітків із серцево-судинною патологією при ендотеліальної дисфункції. *Сучасна педіатрія. Україна*. 5(109): 8-14. doi 10.15574/SP.2020.109.8.
4. Gardner AW, Parker DE, Montgomery P et al. (2015). Gender and Racial Differences in Endothelial Oxidative Stress and Inflammation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Vasc Surg*. 61(5): 1249-1257. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.02.045>; PMID:24703977 PMID:PMC4185015
5. Hattle L.K., Angelsen B. Doppler Ultrasound I cardiology: physical principles and clinical application. Philadelphia, 1985. P. 780-890.
6. Галютіна О.Ю. Функція ендотелію у хворих на ревматоїдний артрит, її зв'язок з метаболічним синдромом та перебігом захворювання. *Буковинський медичний вісник*. Т. 21, №1(81), 2017. С. 39-43.
7. Григорова І.А., Гелетка О.О., Степаненко О.Ю., винахідники; Харків. нац. мед. ун-т, патентовласник. Спосіб визначення циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів крові. Патент України № 66974. 2012 Січ 25. 21.
8. Кардіологія дитячого віку: навчальний посібник / Ю.В. Марушко, Т.В. Марушко, Є.О. Артеменко, О.П. Волосовець, Т.В. Гищак, О.В. Доронін, С.П. Кривоустов, А.К. Куркевич, Є.Ю. Марушко, Н.М. Руденко, Б.Б. Серденко, Г.Г. Шеф, Т.А. Ялинська / за ред. Ю.В. Марушка, Т.В. Марушко. Київ-Хмельницький: приватна друкарня ФЩ-П Сторожук О.В., 2018. 528 с.
9. Antonio L. Arrebola-Moreno, Martin Laclaustrac, Juan Carlos Kaskia, Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice *Revista Española de Cardiología* Vol. 65. Issue 1. pages 80-90 (January 2012) <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.10.004>
10. Бойченко А.Д., Сенаторова А.В., Гончарь М.А., Кондратова И.Ю. Типы диастолической дисфункции желудочков сердца у новорожденных в ранний неонатальный период.



Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. Май/Июнь. 2014. Т. 5, №3. С. 10-17.

REFERENCES

1. Biletskyi S.V., Boiko V.V., Petrynych O.A., Kazantseva T.V. Endotelialna dysfunktsiia ta arterialna hipertenziiia (ohliad literatury) [Endothelial dysfunction and hypertension (literature review)]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia.* 2017;1(59):160-163. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVI.1.59.2017.36>
2. Kvashnina L.V., Ihnatova T.B. Profilaktyka porushen endotelialnoi funktsii u ditei u period perekhodu vid zdorovia do syndromu vehetatyvnoi dysfunktsii [Prevention of endothelial dysfunction in children during the transition from health to autonomic dysfunction syndrome]. *Sovremennaia pedyatryia.* 2016;5(77):16-24. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.15574/SP.2016.77.16>
3. Kashkalda D.A. 2020 Osoblyvosti zmin stres-rehuliuuyuchykh system u pidlitkiv iz sertsevo-sudynnoi patolohiiei pry endotelialnoi dysfunktsii [Features of changes in the stress-regulating system in adolescents with cardiovascular pathology with endothelial dysfunction]. *Suchasna pediatriia.* Ukraina. 2020;5(109):8-14. (In Ukrainian). doi 10.15574/SP.2020.109.8.
4. Gardner A.W., Parker D.E., Montgomery P. et al. Gender and Racial Differences in Endothelial Oxidative Stress and Inflammation in Patients With Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1249-1257. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.02.045>; PMID:24703977 PMCID:PMC4185015
5. Hattle L.K., Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: physical principles and clinical application. Philadelphia; 1985, p.780-890.
6. Haliutina O.Yu. Funktsiia endoteliu u khvorykh na revmatoidnyi artryt, yii zviazok z metabolichnym syndromom ta perebihom zakhvoriuvannia [Endothelial function in patients with rheumatoid arthritis, its relationship with the metabolic syndrome and the course of the disease]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk.* 2017;1(81):39-43. (In Ukrainian).
7. Hryhorova I.A., Heletka O.O., Stepanenko O.Iu. vynakhidnyky; Kharkivskyi natsionalnyi medychnyi universytet patentovlasnyk. Sposib vyznachennia tsyrkuliuyuchykh deskvamovanykh endoteliotsytiv krovi [Method for determining circulating desquamated blood endothelial cells]. Patent Ukr № 66974. 2012 Jan 25. (In Ukrainian).
8. Marushko Yu.V., Marushko T.V., Artemenko Ye.O. et al. Kardiologhiia dytiachoho viku: navchalnyi posibnyk [Cardiology of a child's life: tutorial]. Kyiv-Khmelnitskyi: pryvatna drukarnia FShch-P Storozhuk O.V.; 2018, p.528. (In Ukrainian).
9. Antonio L. Arrebola-Moreno A.L., Laclaustra M., Carlos Kaski J. Noninvasive Assessment of Endothelial Function in Clinical Practice. *Revista Española de Cardiología.* 2012;65(1):80-90. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.10.004>
10. Bojchenko A.D., Senatorova A.V., Gonchar' M.A., Kondratova I.Ju. Tipy diastolicheskoy disfunktsii zheludochkov serdca u novorozhdennykh v rannij neonatal'nyj period [Types of diastolic dysfunction of the ventricles of the heart in newborns in the early neonatal period]. *Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii.* 2014;5(3):10-17. (In Russian).

Отримано 07.05.2021 р.



УДК 616.314-002-08

DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.98-107

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДІВ МІНІМАЛЬНО-ІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ЛІКУВАННІ КАРІОЗНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Костенко С.Б.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет, кафедра ортопедичної стоматології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* У статті представлені результати наукового дослідження аналізу доцільності використання методів мінімально-інвазивних втручань при лікуванні каріозної патології стоматологічних хворих шляхом порівняльної оцінки біомеханічних параметрів зуба, обсягу редукції твердих тканин та наявності ускладнень при використанні мінімально-інвазивних та інвазивних підходів лікування карієсу. *Мета дослідження* – науково-практичне обґрунтування доцільності використання методів мінімально-інвазивних втручань при лікуванні каріозної патології. *Матеріали та методи.* Проведений первинний компаративний міжгруповий аналіз класичного та міні-інвазивного підходів, критеріями оцінки в структурі котрого виступали факти успішності проведених ятрогенних втручань (відсутність клінічних та рентгенологічних ознак прогресування та рецидиву патології), розвитку вторинного карієсу та реєстрації ураження пульпи за умов забезпечення контрольного огляду через 5 років після проведення відповідних ятрогенних втручань, визначення обсягу редукції твердих тканин в ході препарування при різних вихідних клінічних та рентгенологічних показниках індексу руйнування оклюзійної поверхні за Мілікевичем В.Ю. (ІРОПЗ) та індексу глибини руйнування коронкової частини зуба за Терещенком Е.Н. (ІГРКЧЗ). *Результати досліджень.* Встановлено, що показники абсолютної успішності лікування з використанням мінімально-інвазивних протоколів втручання були вищими при аналізі отриманих результатів відновлення каріозних дефектів різної глибини у порівнянні із оперативними методами лікування каріозних вогнищ. При цьому найбільш виражений позитивний ефект реалізації мінімально-інвазивних методів при лікуванні каріозної патології був відмічений у випадках середнього та глибокого карієсу, що було підтверджено відповідним статистично значимим рівнем різниці показників успішності проведених ятрогенних втручань. Отримані результати свідчать про значимість мінімально-інвазивного підходу з метою попередження розвитку пульпарно-асоційованих уражень. *Висновок.* Біомеханічна доцільність реалізації мінімально-інвазивних протоколів препарування була встановлена в умовах лікування кавітацій в межах емалі з метою мінімізації необґрунтованої редукції тканин емалі та дентину, лікування каріозних порожнин на межі середнього-глибокого типів ураження з метою обмеження поширення карієсу в зону припульпарного дентину, лікування каріозних порожнин глибокої локалізації з метою попередження розвитку асоційованих уражень пульпарного комплексу, що з точки зору біологічного прогнозу може провокувати розвиток необоротних змін.

Ключові слова: карієс, мінімально-інвазивне препарування, ускладнення при лікуванні карієсу

The choice justification of the minimally invasive interventions methods in the carious pathology treatment

Kostenko S.B.

Abstract. The article presents the result of a scientific study by feasibility of using minimally invasive interventions in the treatment of dental patients carious pathology by comparative assessment of biomechanical parameters of the tooth, the amount of hard tissue reduction and complications using minimally invasive and invasive approaches to caries.

Study goal. Scientific and practical substantiations of Carious pathology treatment methods with minimally invasive intervention.

Materials and methods. The primary comparative intergroup analysis of classical and mini-invasive approaches, the evaluation criteria in the structure of which were the success of iatrogenic interventions (absence of clinical and radiological signs of progression and pathology recurrence), the development of secondary caries and pulp registration lesions under 5 years after carrying out the corresponding iatrogenic interventions, volume reduction determination of firm fabrics during preparation at various initial clinical and radiological indicators



index of destruction an occlusal surface according to Milikevych V.Yu. (IROPZ) and the depth destruction index of the tooth crown according to Tereshchenko EN (IGRKCHZ) were investigated.

Results of the research. the rates of absolute treatment success using minimally invasive intervention protocols were higher in the analysis of the results of the restoration of carious defects of different depths in comparison with surgical methods of treatment of carious foci were found. The most pronounced positive effect of minimally invasive methods in the treatment of carious pathology was observed in cases of moderate and deep caries, which was confirmed by the corresponding statistically significant level of difference in the success rates of iatrogenic interventions. The results indicate the importance of a minimally invasive approach in the prevent of the pulp-associated lesions development. *Conclusion.* Biomechanical feasibility of minimally invasive dissection protocols was established in the treatment of cavitation within the enamel to minimize unwarranted reduction of enamel and dentin tissues and treatment of carious cavities at the border of medium-deep types of lesions, which to limit the spread of caries in the area of cavities, deep localization. This method ordered to prevent the development of associated lesions of the pulp complex, which can provoke the development of irreversible changes in terms of biological prognosis.

Key words: caries, minimally invasive preparation, complications in caries treatment

Вступ

Відсутність чіткого підходу щодо диференціації мінімально-інвазивного та інвазивного (оперативного) методів лікування каріозних уражень пов'язана із дефіцитом обсягу фактів наявної доказової бази, аналіз та статистичне опрацювання котрих сприяло б формулюванню структурованих рекомендацій та показів до використання вищезгаданих алгоритмів ятрогенних втручань при відповідних клінічних умовах [1, 2, 3, 4, 6, 7, 11]. На сьогодні відсутнє чітке категоризаційне визначення мінімально-інвазивного лікування, яке зважаючи на відмінності у наданні різних видів стоматологічної допомоги, повинно бути специфічним для кожного типу втручання з урахуванням вихідних умов клінічної ситуації, протоколу та послідовності маніпуляцій, потреби в залученні додаткових інструментальних методів діагностики та лікування [5, 8, 9, 13], ефективності та успішності терапевтичних заходів, потенційних ускладнень, наслідків та змін стоматологічного статусу, патогенетичних зв'язків щодо можливості профілактики розвитку субкомпенсованої та декомпенсованої форм функціонування зубо-щелепового апарату в цілому та кожної одиниці зубного ряду зокрема [10, 12, 14, 15].

Мета дослідження

Аналіз та науково-практичне обґрунтування доцільності використання методів мінімально-інвазивних втручань при лікуванні каріозної патології.

Матеріали та методи

Наукове дослідження було проведено на базі Університетської стоматологічної поліклініки. Для аналізу складової біологічної доціль-

ності прогностичної моделі ефективності лікування каріозного процесу був проведений первинний компаративний міжгруповий аналіз класичного та міні-інвазивного підходів, критеріями оцінки в структурі котрого виступали факти успішності проведених ятрогенних втручань (відсутність клінічних та рентгенологічних ознак прогресування та рецидиву патології), розвитку вторинного карієсу та реєстрації ураження пульпи за умов забезпечення контрольного огляду через 5 років після проведення відповідних ятрогенних втручань.

З метою оцінки та порівняння змін біомеханічних параметрів зубів при проведенні класичного оперативного та міні-інвазивного лікування карієсу було визначено обсяг редукації твердих тканин в ході препарування при різних вихідних клінічних та рентгенологічних показниках індексу руйнування оклюзійної поверхні за Мілікевичем В.Ю. (ІРОПЗ) та індексу глибини руйнування коронкової частини зуба за Терещенком Е.Н. (ІГРКЧЗ). Для репрезентації та обґрунтування відповідних залежностей показники обох вищезгаданих індексів були представлені у формі відсоткових величин. В ході опрацювання результатів проводили порівняння показників клінічної потреби редукації твердих тканин за індексами ІРОПЗ та ІГРКЧЗ на початку препарування та після його завершення при реалізації відповідно оперативного та мінімально-інвазивного підходів, що сприяло визначенню показника різниці між індексними значенням та фактичним обсягом редукованих тканин емалі та дентину.

Результати дослідження

В ході проведення дослідження серед 56 осіб, котрим проводилося лікування початко-



вого карієсу шляхом оперативного втручання на момент проведення контрольного огляду факт успішного результату був зареєстрований серед 52 осіб (92,86%), неуспішного у 4 осіб (7,14%), при цьому у жодному клінічному випадку даної групи осіб не було встановлено факту ураження пульпи. Розподіл результатів лікування початкового карієсу шляхом реалізації міні-інвазивного підходу серед 49 осіб був наступним: у 47 осіб (95,92%) був зареєстрований успішний результат лікування, у 2 осіб (4,08%) – неуспішний результат. Аналогічно групі осіб, котрим лікування початкового карієсу проводилося оперативним шляхом, при лікуванні початкового карієсу з використанням міні-інвазивного підходу у жодного з пацієнтів не було зареєстровано факту розвитку ураження пульпи.

При оперативному лікуванні поверхневого карієсу серед 78 осіб на момент проведення контрольного огляду успішний результат лікування був зареєстрований у 62 осіб (82,67%), неуспішний – у 16 осіб (17,73%): розвиток вторинного карієсу спостерігався у 8 осіб (10,67%), розвиток ураження пульпи – у 5 осіб (6,67%). Міні-інвазивне лікування поверхневого карієсу, проведене серед 56 пацієнтів, сприяло досягненню успішного результату у 48 осіб (85,71%), в той час як неуспішний результат був зареєстрований серед 8 осіб (14,29%): розвиток вторинного карієсу – у 7 осіб (12,5%), розвиток ураження пульпи – у 1 особи (1,79%).

Оперативне лікування середнього карієсу, яке було проведено серед 83 пацієнтів,

характеризувалося досягненням успішності у 60 пацієнтів (72,29%), при цьому неуспішний результат ятрогенних втручань був відмічений у 23 пацієнтів (27,71%): розвиток вторинного карієсу – у 11 осіб (13,25%), розвиток ураження пульпи – у 12 осіб (14,46%). Мінімізація обсягу ятрогенних втручань з відповідним контролем редукації твердих тканин в ході препарування каріозної порожнини в умовах середнього карієсу, що проводилася серед 74 пацієнтів, дозволила досягти успішного результату у 61 особи (82,43%), в той же час неуспішний результат лікування був відмічений у 13 осіб (17,57%): розвиток вторинного карієсу – у 8 осіб (10,81%), розвиток ураження пульпи – у 5 осіб (6,76%).

Лікування глибокого карієсу інвазивним шляхом проводилося серед 93 пацієнтів, серед яких успішний результат лікування в ході контрольного огляду був зареєстрований у 65 осіб (69,89%), а неуспішний – у 28 осіб (30,11%): розвиток вторинного карієсу – у 11 осіб (11,83%), розвиток ураження пульпи – у 17 осіб (18,28%). 82 особи, яким лікування глибокого карієсу проводилося мінімально-інвазивно, характеризувалися наступним розподілом результатів контрольного огляду: у 67 осіб (81,71%) був відмічений успішний результат ятрогенних втручань, у 15 осіб (18,29%) – неуспішний. При цьому розвиток вторинних каріозних уражень був відмічений серед 9 осіб (10,98%), а розвиток ураження пульпи – у 6 осіб (7,32%) (табл. 1.).

Таблиця 1

Результати успішності лікування каріозної патології з використанням оперативного та міні-інвазивного протоколів втручання

Протокол лікування	Початковий карієс		Поверхневий карієс		Середній карієс		Глибокий карієс	
	Оперативне лікування, n/%	Міні-інвазивне лікування	Оперативне лікування	Міні-інвазивне лікування	Оперативне лікування	Міні-інвазивне лікування	Оперативне лікування	Міні-інвазивне лікування
Кількість пацієнтів	56/100%	49/100%	75/100%	56/100%	83/100%	74/100%	93/100%	82/100%
Успішне лікування	52/92,86%	47/95,92%	62/82,67%	48/85,71%	60/72,29%	61/82,43%	65/69,89%	67/81,71%
Розвиток вторинного карієсу	4/7,14%	2/4,08%	8/10,67%	7/12,50%	11/13,25%	8/10,81%	11/11,83%	9/10,98%
Ураження пульпи	0	0	5/6,67%	1/1,79%	12/14,46%	5/6,76%	17/18,28%	6/7,32%

При порівнянні показників успішності лікування початкового карієсу з використанням оперативного та міні-інвазивного підходів зареєстрований рівень різниці при лікуванні початкового карієсу становив 3,06% ($p>0,05$), при лікуванні поверхневого карієсу – 3,05% ($p>0,05$), при лікуванні середнього карієсу – 10,14% ($p<0,05$), при лікуванні глибокого карієсу – 11,81% ($p<0,05$).

Різниця показників поширеності ускладнень у формі вторинних каріозних уражень при лікуванні початкового карієсу складала 3,06% ($p>0,05$), при лікуванні поверхневого карієсу – 1,83% ($p>0,05$), при лікуванні середнього карієсу – 2,44% ($p>0,05$), при лікуванні глибокого карієсу – 0,85% ($p>0,05$). Таким чином, відмінність показників поширеності вто-

ринних каріозних уражень була статистично незначимою незалежно від глибини пролікованих каріозних дефектів та використовуваного лікувального підходу. Різниця показників поширеності ускладнень у формі ураження пульпи при лікуванні поверхневого карієсу сягала 4,84% ($p>0,05$), при лікуванні середнього карієсу – 7,70% ($p<0,05$), при лікуванні глибокого карієсу – 10,96% ($p<0,05$). Резюмуючи, можна констатувати, що різниця показників поширеності ураження пульпи була статистично незначимою при лікуванні початкового та поверхневого карієсу та статистично вираженою при лікуванні середніх та глибоких каріозних уражень при порівнянні оперативного та мінімально-інвазивного терапевтичних підходів (рис. 1)

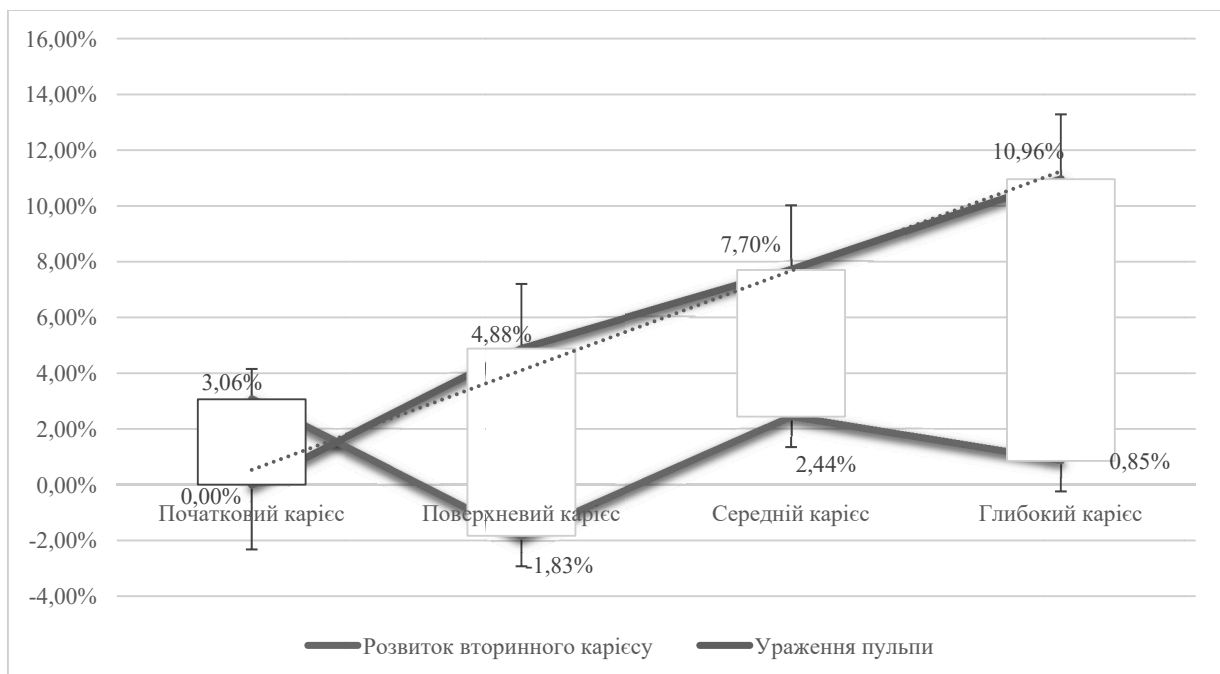


Рис. 1. Різниця показників поширеності розвитку ускладнень при лікуванні каріозної патології з використанням міні-інвазивного та оперативного підходів

Проведений статистичний аналіз відносного ризику розвитку вторинних каріозних

уражень та уражень пульпи наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Відносний ризик розвитку ускладнень при порівнянні результатів лікування каріозної патології оперативним та міні-інвазивним методом

Відносний ризик розвитку вторинного карієсу			
	Відносний ризик (ВР)	Довірчий інтервал (ДІ)	p-значення
Початковий карієс	1,75	95% ДІ 0,3349-9,1445	p=0,5071
Поверхневий карієс	0,89	95% ДІ 0,3470-2,3240	p=0,8244
Середній карієс	1,33	95% ДІ 0,5721-3,1212	p=0,5030



Продовження табл. 2

Глибокий карієс	1,22	95% ДІ 0,5375-2,7794	p=0,6321
Відносний ризик розвитку ураження пульпи			
	Відносний ризик (ВР)	Довірчий інтервал (ДІ)	p-значення
Початковий карієс	-	-	-
Поверхневий карієс	3,65	95% ДІ 0,4410-30,3195	p=0,2296
Середній карієс	2,20	95% ДІ 0,8188-5,9111	p=0,1179
Глибокий карієс	2,52	95% ДІ 1,0508-6,0648	p=0,0384

Дескриптивний статистичний аналіз встановив, що рівень успішності оперативного лікування карієсу прогресивно знижувався в залежності від глибини ураження: різниця між успішністю проведеного лікування початкового і поверхневого карієсу складала 10,19% ($p < 0,05$), між успішністю проведеного лікування поверхневого та середнього карієсу – 10,38% ($p < 0,05$), між успішністю проведеного лікування середнього та глибокого карієсу – 2,40% ($p > 0,05$).

Відмічено наявність тенденції до відсутності статистично значимих варіацій при порівнянні показників поширеності ускладнень у формі розвитку вторинних каріозних вогнищ як при лікуванні каріозних дефектів різної глибини (поверхневий, середній та глибокий карієс), так і при порівнянні результатів лікування при реалізації класичних та міні-інвазивних підходів до лікування. Очевидно, такий результат може бути обґрунтований наявним впливом сукупності чинників (повнота елімінації уражених каріозних тканин, якість виконаної реставрації, особливості відновлення дефекту, якість використовуваних пломбувальних матеріалів, інтенсивність карієсу), які визначають рівномірний розподіл ускладнення серед різних груп пацієнтів. При цьому, однак відмічалось прогресивне зростання показника поширеності ускладнення у формі ураження пульпи при реалізації оперативних підходів з метою лікування карієсу на 7,79% при порівнянні результатів лікування середнього і поверхневого карієсу, і на 3,82% при порівнянні результатів лікування глибокого і середнього карієсу, з досягнення показника різниці у 11,61% при порівнянні результатів лікування глибокого і поверхневого карієсу ($p < 0,05$).

Статистично значиме зростання показників поширеності ускладнень у формі ураження пульпи в ході мінімально-інвазивного лікування відмічалось при прогресуванні каріозного ураження від поверхневого до середнього – 4,97% ($p < 0,05$), при цьому різниця поширеності даного ускладнення при порівнянні результатів лікування глибокого і середнього карієсу складала лише 0,56% ($p > 0,05$), що значно нижче аналогічної різниці при оперативному лікуванні карієсу.

При аналізі змін біомеханічних параметрів зубів з метою порівняння методів класичного оперативного та міні-інвазивного лікування карієсу було проведено оцінку показників ІРОПЗ та ІГРКЧЗ.

За співвідношенням відсоткової різниці індексного показника ІРОПЗ та фактичного обсягу редукції твердих тканин зубів при реалізації оперативного підходу у порівнянні із мінімально-інвазивним, оперативне втручання провокувало збільшення величини редукції при 5% ІРОПЗ в 2,21 рази, при 10% ІРОПЗ – в 2,32 рази, при 15% ІРОПЗ – в 2,14 рази, при 20% ІРОПЗ – в 2,29 рази, при 25% ІРОПЗ – в 1,87 раз, при 30% ІРОПЗ – в 1,52 рази, при 35% ІРОПЗ – в 1,87 рази, при 40% ІРОПЗ – в 1,64 рази, при 45% ІРОПЗ – в 1,59 рази, при 50% ІРОПЗ – в 1,85 рази, при 55% ІРОПЗ – в 2,64. Статистично значима різниця обсягу препарування при порівнянні оперативного та мінімально-інвазивного алгоритмів лікування карієсу була відмічена при значення індексу ІРОПЗ 5%, 10%, 15%, 20% та 55%.

Враховуючи, що ІРОПЗ сприяє оцінці обсягу препарування як на вихідному, так і на кінцевому етапах ятрогенного втручання лише з точки зору прогнозованої площі

ураження, для деталізованого вивчення відмінностей показників глибини препарування при реалізації мінімально-інвазійного та оперативного підходів лікування карієсу використовували індекс ІГРКЧЗ за Терещенком Е.Н.

Порівняльна оцінка обсягу редукції твердих тканин зуба при використанні мінімально-інвазивного та інвазивного методів препарування відповідно до показників індексу ІГРКЧЗ представлена в таблиці 3. Вста-

новлено, що на відміну від тенденції до зростання показника ІГРКЧЗ, яке було асоційоване із нелінійним зниженням різниці виконаної редукції твердих тканин у порівнянні із вихідним станом (обсягом дефекту за ІГРКЧЗ) у випадках лікування глибокого карієсу, при лікуванні карієсу з реалізацією мінімально-інвазивного протоколу втручання діапазон вищезгаданої різниці статистично не відрізнявся при різних показниках глибини за ІГРКЧЗ

Таблиця 3

Середній обсяг редукції твердих тканин в ході реалізації різних протоколів препарування каріозних порожнин за ІГРКЧЗ

ІГРКЧЗ	Середній обсяг редукції твердих тканин			
	Інвазивне препарування	Δ середнього обсягу редукції твердих тканин відносно вихідного значення ІРОПЗ	Міні-інвазивне препарування	Δ середнього обсягу редукції твердих тканин відносно вихідного значення ІРОПЗ
5%	9,25±1,47%	4,25±1,56%	7,14±1,05%	2,14±1,62%
10%	14,32±2,07%	4,32±1,78%	12,71±1,57%	2,71±1,57%
15%	18,73±1,59%	3,73±1,94%	17,04±1,63%	2,04±1,71%
20%	24,78±1,72%	4,68±1,75%	22,57±1,59%	2,57±1,49%
25%	29,09±2,13%	4,09±1,39%	27,36±1,74%	2,36±1,54%
30%	35,27±1,77%	5,27±1,81%	33,11±1,51%	3,11±1,48%
35%	40,11±1,56%	5,11±1,83%	37,82±1,82%	2,82±1,56%
40%	44,58±1,72%	4,58±1,25%	42,23±1,43%	2,23±1,48%
45%	48,25±1,64%	3,25±1,93%	47,14±1,52%	2,14±1,62%
50%	53,27±1,72%	3,27±1,47%	52,05±1,63%	2,05±1,05%
55%	58,75±2,12%	3,75±1,82%	56,82±1,71%	1,82±1,54%

За співвідношенням відсоткової різниці індексного показника ІГРКЧЗ та фактичного обсягу редукції твердих тканин зубів при реалізації оперативного підходу у порівнянні

із мінімально-інвазивним, оперативне втручання провокувало збільшення величини редукції (рис.2).

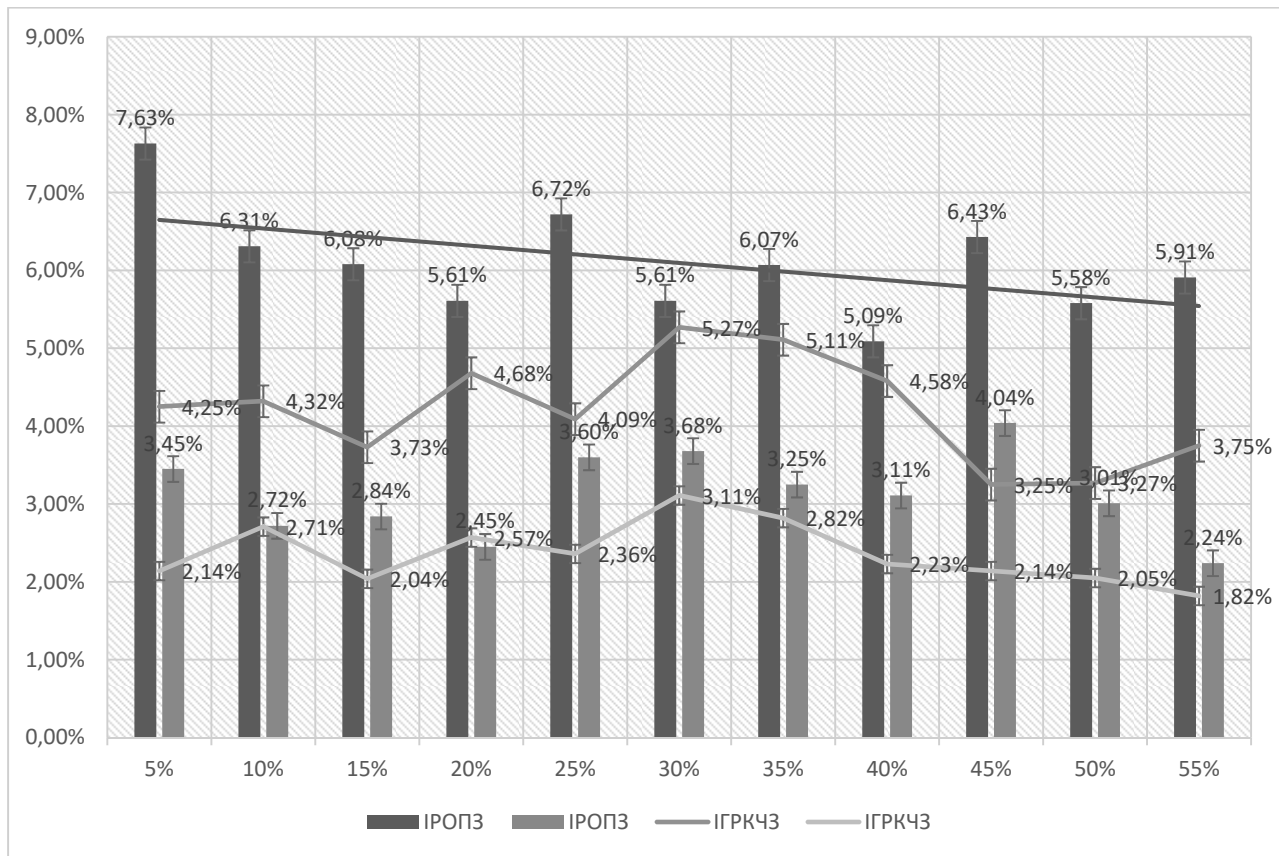


Рис. 2. Різниця показників редукції твердих тканин по відношенню до вихідних значень IROPZ та IGRKCHZ при проведенні міні-інвазивного та інвазивного препарування

Результат порівняння обсягів редукції твердих тканин зубів в ході препарування при оперативному та міні-інвазивному підходах лікування карієсу із вихідним рівнем ураження дентину та емалі за показниками індексів IROPZ та IGRKCHZ не можна безпосередньо інтерпретувати як показник рівня надмірного препарування, проте співвідношення різниці редукції твердих тканин зубів при міні-інвазивному лікуванні у порівнянні із оперативним можна розцінювати як відносну величину обсягу дентину, яку потенційно можна було б зберегти, таким чином оптимізуючи прогноз біомеханічного функціонування одиниці зубного ряду. Частково відмінності в показниках обсягу редукції твердих тканин зубів можуть бути обґрунтовані специфікою поширеності карієсу в структурі дентину, проте враховуючи тенденцію до фактично меншого обсягу редукції твердих тканин при реалізації міні-інвазивного втручання незалежно від вихідної величини IROPZ із збереженням при цьому статистично аналогічних рівнів успішності лікування карієсу, вплив даного фактору не можна категоризувати в якості визначального в ході проведення аналізу.

Необхідно зазначити, що вищий відносний ризик розвитку вторинних каріозних уражень при реалізації оперативного та мінімально-інвазивного підходів лікування не був статистично підтвердженом при лікуванні каріозних вогнищ різної глибини, в той час як ризик розвитку ураження пульпи, як форми ускладнення, був статистично вищим при порівнянні двох вищезгаданих підходів при лікуванні середнього та глибокого карієсу. Показники абсолютної успішності лікування з використанням мінімально-інвазивних протоколів втручання були вищими при аналізі отриманих результатів відновлення каріозних дефектів різної глибини у порівнянні із оперативними методами лікування каріозних вогнищ. При цьому найбільш виражений позитивний ефект реалізації мінімально-інвазивних методів при лікуванні каріозної патології був відмічений у випадках середнього та глибокого карієсу, що було підтверджено відповідним статистично значимим рівнем різниці показників успішності проведених ятрогенних втручань. Отримані результати свідчать про значимість мінімально-інвазивного підходу з метою попередження розвитку пульпарно-



асоційованих уражень, що по суті представляють собою тип біологічного ускладнення попередньо проведеного лікування карієсу, викликаний недостатністю товщини резидуальних тканин дентину та токсичним впливом матеріалу фотополімерної композитної реставрації на судинно-нервовий комплекс пульпи. Дані статистичного опрацювання є недостатніми для констатації взаємозв'язку між реалізацією мінімально-інвазивного протоколу лікування карієсу та нижчим ризиком розвитку вторинних каріозних уражень, рівень поширеності котрих як специфічного типу ускладнення був аналогічним як в умовах виконання оперативного так і мінімально-інвазивного алгоритму ятрогенних втручань. При цьому слід відзначити, що вторинні каріозні ураження представляють собою обмежені ділянки патології, які підлягають можливості повної елімінації в ході повторної терапії, і в більшій мірі впливають на біомеханічний прогноз одиниці зубного ряду, на відміну від ураження пульпи, що в якості ускладнення по суті провокує критичну зміну біологічного прогнозу, а відтак і клінічно-значиму редуцію рівня ефективності оперативних підходів лікування середнього та глибокого карієсу.

Статистично значима різниця обсягу препарування при порівнянні значень індексів ІРОЗП та ІГРКЧЗ в умовах реалізації оперативного та мінімально-інвазивного алгоритмів лікування карієсу була відмічена при значенні індексів 5%, 10%, 25%, 50% та 55%.

Найбільші відмінності різниці обсягу препарування по відношення до вихідних значень індексу ІРОЗП при порівнянні оперативного та мінімально-інвазивних підходів до препарування були відмічені при показниках індексу 5-15% (обґрунтовано топографічною віддаленістю каріозних вогнищ від структур пульпи), 35% (при фактичному переході середнього карієсу в глибокий) та граничних

55% (обґрунтовано максимальною ощадністю мінімально-інвазивного препарування із збереженням обсягу резидуальних тканин). Найбільші ж відмінності різниці обсягу препарування по відношення до вихідних значень індексу ІРОЗП при порівнянні оперативного та мінімально-інвазивних підходів до препарування були відмічені при показниках індексу 5% (аналогічно обґрунтовано топографічною віддаленістю каріозних вогнищ від структур пульпи), 40% (при фактичному переході середнього карієсу в глибокий) та граничних 55% (аналогічно обґрунтовано максимальною ощадністю мінімально-інвазивного препарування із збереженням обсягу резидуальних тканин).

Висновки

Визначено, що реалізація мінімально-інвазивних підходів до лікування каріозної патології з точки зору ризику розвитку ускладнень у формі вторинних деструктивних змін твердих тканин зубів та ураження пульпи підвищує ефективність обмежених ятрогенних втручань з контрольованою редуцією емалі та дентину та забезпеченням біологічно-орієнтованого впливу на інтерфейс з'єднання реставрації із дном сформованої порожнини. Отримані дані свідчать про найвищу біомеханічну доцільність реалізації мінімально-інвазивних протоколів препарування саме в умовах лікування кавітацій в межах емалі з метою мінімізації необґрунтованої редуції тканин емалі та дентину, лікування каріозних порожнин на межі середнього-глибокого типів ураження з метою обмеження поширення карієсу в зону припульпарного дентину, лікування каріозних порожнин глибокої локалізації з метою попередження розвитку асоційованих уражень пульпарного комплексу, що з точки зору біологічного прогнозу може спровокувати розвиток необоротних змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abrams S. H. Correlation with Caries Lesion Depth of The Canary System, DIAGNOdent and ICDAS II / S.H. Abrams, K. S. Sivagurunathan, J. D. Silvertown, B. Wong, A. Hellen, A. Mandelis, B.T. Amaechi // *The Open Dentistry Journal*. 2017. № 11 (1).
2. Banerjee A. Minimal intervention dentistry: part 7. Minimally invasive operative caries management: rationale and techniques / A. Banerjee // *British dental journal*. 2013. № 214 (3). P.107.
3. Banerjee A. Contemporary operative caries management: consensus recommendations on minimally invasive caries removal / A. Banerjee, J. E. Frencken, F. Schwendicke, N. T. P. Innes // *British dental journal*. 2017. № 223 (3). P. 215.
4. Da Mata C. Subjective impact of minimally invasive dentistry in the oral health of older patients / C. Da Mata, M. Cronin, D. O'Mahony, G. McKenna, N. Woods, P. F. Allen // *Clinical oral investigations*. 2015. № 19 (3). P. 681-687.



5. Костенко Є.Я. Теоретичне обґрунтування використання ультразвукової ідентифікації основних стоматологічних матеріалів / Є.Я. Костенко, С.Б. Костенко, К.І. Гавриленко // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина*. 2015. №1. С.198-205.
6. Яргин С.В. Минимально-инвазивная стоматология: вопросы организации / С.В. Яргин // *Главврач*. 2013. №8. С.3-7.
7. Dorri M. Micro-invasive interventions for managing proximal dental decay in primary and permanent teeth / M. Dorri, S.M. Dunne, T. Walsh, F.Schwendicke // *The Cochrane Library*. 2015.
8. Удод А.А. Клинические результаты минимально инвазивного лечения кариозных поражений зубов / А.А.Удод, Д.В. Ремезов // *Український стоматологічний альманах*. 2013. №6.
9. Green D. Minimally invasive long-term management of direct restorations: the '5 Rs' / D. Green, L. Mackenzie, Banerjee // *Dental update*. 2015. № 42 (5). P. 413-426.
10. Hamama H. H. Caries management: a journey between Black's principals and minimally invasive concepts / H. H. Hamama, C. K. Yiu, M.F. Burrow // *Int J Dentistry Oral Sci*. 2015. № 2 (8). P. 120-125.
11. Mackenzie L. The Minimally Invasive Management of Early Occlusal Caries: A Practical Guide / L. Mackenzie, A. Banerjee // *Primary dental journal*. 2014. № 3 (2). P. 34-41.
12. Mackenzie L. Minimally invasive direct restorations: a practical guide / L. Mackenzie, A. Banerjee // *British dental journal*. 2017. № 223 (3). P. 163.
13. Костенко Є.Я. Антропометричні розрахунки пропорційних співвідношень за цифровими ортопантомограмами / Є.Я. Костенко, М. Ю. Гончарук-Хомин // *Буковинський медичний вісник*. 2013. № 3 (1). С. 45-46.
14. Martin J. Minimal invasive treatment for defective restorations: five-year results using sealants / J. Martin, E. Fernandez, J. Estay, V.V. Gordan, I.A. Mjor, G. Moncada // *Operative dentistry*. 2013. № 38 (2). P. 125-133.
15. Holmgren C. J. Minimal intervention dentistry: part 5. Atraumatic restorative treatment (ART) – a minimum intervention and minimally invasive approach for the management of dental caries / C. J. Holmgren, D. Roux, S. Doméjean // *British dental journal*. – 2013. - № 214 (1). – P. 11.

REFERENCES

1. Abrams, S. H., Sivagurunathan, K. S., Silvertown, J. D., Wong, B., Hellen, A., Mandelis, A., ... & Amaechi, B. T. (2017). Correlation with Caries Lesion Depth of The Canary System, DIAGNOdent and ICDAS II. *The Open Dentistry Journal*, 11(1).
2. Banerjee, A. (2013). Minimal intervention dentistry: part 7. Minimally invasive operative caries management: rationale and techniques. *British dental journal*, 214(3), 107.
3. Banerjee, A., Frencken, J. E., Schwendicke, F., & Innes, N. P. T. (2017). Contemporary operative caries management: consensus recommendations on minimally invasive caries removal. *British dental journal*, 223(3), 215.
4. Da Mata, C., Cronin, M., O'Mahony, D., McKenna, G., Woods, N., & Allen, P. F. (2015). Subjective impact of minimally invasive dentistry in the oral health of older patients. *Clinical oral investigations*, 19(3), 681-687.
5. Kostenko, Y. Y., Kostenko, S.B., & Havryleshko, K.I. (2015). Teoretychne obgruntuvannya vykorystannia ultrazvukovoi identyfikatsii osnovnykh stomatolohichnykh materialiv [Theoretical substantiation of the use of ultrasonic identification of basic dental materials]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Serii: Medytsyna - Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series: Medicine*. 1, 198-205 [in Ukrainian].
6. Iarhyn, S.V. (2013). Mynymalno-ynvazyvnaia stomatolohyia: voprosy orhanyzatsyy [Minimal-invasive dentistry: questions of organization] *Hlavvrach - Chief Physician*, 8, 3-7 [in Ukrainian].
7. Dorri, M., Dunne, S. M., Walsh, T., & Schwendicke, F. (2015). Micro-invasive interventions for managing proximal dental decay in primary and permanent teeth. *The Cochrane Library*.
8. Udod, A. A. & Remezov, D.V. (2013). Klynicheskyye rezultaty mynymalno ynvazyvnoho lecheniya karyoznykh porazheniy zubov [Clinical results of minimally invasive treatment of carious lesions of the teeth]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh - Ukrainian Dental Almanac*, 6 [in Ukrainian].
9. Green, D., Mackenzie, L., & Banerjee, A. (2015). Minimally invasive long-term management of direct restorations: the '5 Rs'. *Dental update*, 42(5), 413-426.
10. Hamama, H. H., Yiu, C. K., & Burrow, M. F. (2015). Caries management: a journey between Black's principals and minimally invasive concepts. *Int J Dentistry Oral Sci*, 2(8), 120-125.



11. Mackenzie, L., & Banerjee, A. (2014). The Minimally Invasive Management of Early Occlusal Caries: A Practical Guide. *Primary dental journal*, 3(2), 34-41.
12. Mackenzie, L., & Banerjee, A. (2017). Minimally invasive direct restorations: a practical guide. *British dental journal*, 223(3), 163.
13. Kostenko, Y.Y. & Goncharuk-Khomyn, M. Yu. (2013). Antropometrychni rozrakhunky proporsiiynykh spivvidnoshen za tsyfrovymy ortopantomohramamy [Anthropometric calculations of proportional relations by digital orthopantomograms]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk - Bukovynian Medical Bulletin*, 3 (1), 45-46. [in Ukrainian].
14. Martin, J., Fernandez, E., Estay, J., Gordan, V. V., Mjor, I. A., & Moncada, G. (2013). Minimal invasive treatment for defective restorations: five-year results using sealants. *Operative dentistry*, 38(2), 125-133.
15. Holmgren, C. J., Roux, D., & Doméjean, S. (2013). Minimal intervention dentistry: part 5. Atraumatic restorative treatment (ART)–a minimum intervention and minimally invasive approach for the management of dental caries. *British dental journal*, 214(1), 11.

Отримано 05.05.2021 р.



УДК 616.36-008.847.9 + 616.24-007.272-002]: 616-008.9: 577.17
DOI 10.24144/1998-6475.2021.52.108-113

ADIPOSE TISSUE HORMONES - LEPTIN AND ADIPONECTIN IN A PATIENT OF NAFLD AND CONCOMITANT COPD

Iryna Khramtsova, Maria Derbak, Jana Lazur, Natalia Zhovanyk

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Faculty Therapy, Uzhhorod

Abstract. Introduction. COPD and NAFLD have common pathophysiological mechanisms, such as decreased physical activity, oxidative stress, low-intensity inflammation, and metabolic syndrome.

The aim of the study was to investigate adiponectin and leptin levels in patients with NAFLD with different frequency of COPD exacerbations. The study involved 142 patients, who, depending on the nosology and frequency of exacerbations of COPD were divided into several groups: 1a gr. (n = 22) - patients with NAFLD + COPD II gr B, 1b gr. (n = 30) - patients with NAFLD + COPD II gr C, 2a gr. (n = 46) - patients with COPD II gr B, 2b gr - (n = 44) - patients with COPD II gr C and group 3 - patients with NAFLD. Determination of leptin and adiponectin was performed by ELISA, hepatic steatosis was established using the Fibromax method and statistical methods were used.

Results and discussion. As a result of the analysis, it was found that all patients with NAFLD and NAFLD + COPD had significantly reduced levels of adiponectin and elevated levels of leptin. The most pronounced changes were registered in patients with NAFLD, who last year had more than 2 exacerbations of COPD with hospitalization and belonged to GOLD II. The average exacerbation in this group was 2.52 ± 0.25 . The concentration of leptin in the serum of patients with NAFLD + COPD correlated with the frequency of exacerbations of COPD. In patients of group 1b the concentration of leptin was increased 4.5 times, and in 1a gr - 3.9 times, serum adiponectin level was reduced 3.1 times and 2.3 times in patients 1b and 1a groups, respectively. In patients with frequent exacerbations, there was a significant positive correlation between leptin levels and TNF- α factor, which may be associated with an increase in overall inflammation. There was a positive correlation of adiponectin with total cholesterol and HDL ($r = 0.49$; $r = 0.43$; $p < 0.05$). The relationship between adiponectin and triglycerides ($r = -0.54$; $p < 0.05$) and the adiponectin / leptin ratio to LDL ($r = -0.43$; $p < 0.05$) was inverse.

Conclusions. 1. In patients with NAFLD + COPD, an imbalance of adipose tissue hormones has been registered in the form of a decrease in adiponectin content and an increase in leptin content, which changes in direct proportion to the increase in the frequency of COPD exacerbations. In patients with NAFLD with a high frequency of COPD exacerbations, there is a significant decrease in the ratio of adiponectin / leptin, which correlates with impaired lipid metabolism and a higher degree of hepatic steatosis.

Key words: NAFLD, COPD, hepatic steatosis, adiponectin, leptin, exacerbation.

Гормони жирової тканини - лептин та адипонектин у хворих на НАЖХП із супутньою ХОЗЛ

Храмцова І.О., Дербак М.А., Лазур Я.В., Жованик Н.В.

Резюме. Вступ. ХОЗЛ та НАЖБП мають спільні патофізіологічні механізми, такі як зниження фізичної активності, окислювальний стрес, запалення низької інтенсивності та метаболічний синдром.

Мета роботи - дослідити рівні адипонектину та лептину у хворих на НАЖХП з різною частотою загострень ХОЗЛ.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 142 хворих, які в залежності від нозології та частоти загострень ХОЗЛ були розділені на декілька груп: 1а гр. (n=22) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II гр В, 1б гр. (n=30) – хворі на НАЖХП+ ХОЗЛ II гр С, 2а гр.(n=46) – пацієнти з ХОЗЛ II гр В, 2б гр – (n=44) – пацієнти з ХОЗЛ II гр С та 3 група – хворі на НАЖХП. Визначення лептину та адипонектину проводили методом ІФА, стеатоз печінки встановлювали за допомогою методу Фібромакс та використовували статистичні методи.

Отримані результати та їх обговорення. У результаті проведеного аналізу встановлено, що у всіх хворих на НАЖХП та НАЖХП + ХОЗЛ зареєстровано достовірно знижені рівні адипонектину та підвищені рівні лептину. Найвиразніші зміни зареєстровані у хворих на НАЖХП, які за минулий рік мали більше як 2 загострення ХОЗЛ з госпіталізацією та належали до GOLD II. Середній показник загострень у



цій групі склав $2,52 \pm 0,25$. Концентрація лептину в сироватці крові хворих на НАЖХП +ХОЗЛ корелювала з частотою загострень ХОЗЛ. У хворих 16 групи концентрація лептину була підвищена у 4,5 раз, а у 1а гр – у 3,9 разів, сироватковий рівень адипонектину був знижений у 3,1 раз та у 2,3 раза у хворих 16 та 1а груп відповідно. У пацієнтів із частими загостреннями спостерігалася значна позитивна кореляція між рівнями лептину та фактора TNF-а, що може бути пов'язано із збільшенням загального запалення. Виявлено позитивну кореляцію адипонектину із загальним холестерином і ЛПВЩ ($r=0,49$; $r=0,43$; $p<0,05$). Взаємозв'язок адипонектина із тригліцеридами ($r=-0,54$; $p<0,05$) і коефіцієнта адипонектин/лептин із ЛПНЩ ($r=-0,43$; $p<0,05$) носив зворотній характер.

Висновки. 1. У хворих на НАЖХП+ ХОЗЛ зареєстровано дисбаланс гормонів жирової тканини у вигляді зниження вмісту адипонектину та підвищення вмісту лептину, який прямо пропорційно змінюється з підвищенням частоти загострень ХОЗЛ. У хворих на НАЖХП з високою частотою загострень ХОЗЛ відмічається достовірне зниження співвідношення адипонектин/лептин, що корелює із порушенням ліпідного обміну та вищим ступенем стеатозу печінки.

Ключові слова: НАЖХП, ХОЗЛ, стеатоз печінки, адипонектин, лептин, загострення.

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver pathology, occurring in developed countries in 20–30% of the adult population, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is reported in 2–3% of the general population [1]. According to a number of authors, at the initial examination in 30–40% of patients with NASH liver fibrosis is detected, which in 5–10 years in 20–25% of cases progresses to liver cirrhosis, and 30–40% of these patients die from complications [2, 3]. NASH is currently considered to be one of the most common causes of elevated liver tests without clinical symptoms [4].

There is a two-way relationship between NAFLD and metabolic syndrome, when NAFLD can be the cause or outcome of metabolic syndrome [5]. NAFLD doubles the risk of metabolic syndrome over the next few years, and is a new independent cardiovascular risk factor [6,7].

According to GOLD, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a common metabolic syndrome. It is 23%–53% and depends on the stage and degree of inflammation. These patients have a higher risk of coronary heart disease, cardiac arrhythmias or heart failure [8,9].

Today, there is growing evidence that adipose tissue is an endocrine organ, and inflammatory visceral fat contributes to systemic inflammation and is associated with COPD-dependent cardiometabolic comorbid conditions [10]. In 1995, the protein adiponectin was discovered, which is secreted by white adipose tissue and has anti-inflammatory and antioxidant properties [11]. The opposite property is leptin. In a healthy person, leptin suppresses appetite [12]. Obesity produces an increased amount of leptin in the

body, and due to its binding to C-reactive protein, the level of which is also high, leptin is inactivated. In addition, leptin is a pleiotropic cytokine and plays an important role in the induction and maintenance of systemic inflammation along with other proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-IL-6, IL-8) [12].

COPD and NAFLD have common risk factors and pathophysiological mechanisms, such as decreased physical activity, oxidative stress, low-intensity inflammation, and metabolic syndrome. The severity of COPD is recognized as an independent risk factor for NAFLD [13]. Insufficient determination of the pathogenetic mechanisms of NAFLD progression in patients with COPD and the lack of uniform recommendations for the treatment of patients with combined pathology has led to the relevance of our studies.

The aim of the study was to investigate the dependence of adiponectin and leptin levels in patients with NAFLD on the frequency of COPD exacerbations and to establish their relationship with the degree of hepatic steatosis.

Materials and methods

Under observation were 142 patients who were hospitalized in the pulmonology department of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andrew Novak during 2018-2020 with a diagnosis of COPD II group B and C. Among the subjects were 60.5% (86) men and 39.5% (56) women. The mean age was 57.8 ± 1.5 years.

The studies were performed with the informed consent of patients and their methodology was in accordance with the 1975 Helsinki Declaration and its 1983 revision and approved by the Uzhhorod National University Local Bioethics Commission (Protocol №1 of



10.01. 2020). Criteria for inclusion in the study confirmed the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD II) and age over 40 and less than 70 years and / or NAFLD. Exclusion criteria were the presence of markers of viral hepatitis B and C, markers of autoimmune hepatitis / cross syndrome (anti-LKM-1, anti-SLA and anti-LC-1) and HIV infection, alcohol consumption, toxic liver damage and refusal of the patient from researches.

The diagnosis of COPD was distinguished according to the International Classification of Diseases-10 revision and confirmed by spirometry, which recorded a decrease in the ratio of FEV1/FVC <0.7 (70%) after taking a bronchodilator. The duration of the disease, the frequency of exacerbations of COPD during the last year was determined by retrospective study of the anamnesis (order of the Ministry of Health of Ukraine №555 from 27.06.13). based on the evidence of "Non-alcoholic fatty liver disease" (2012), according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL)

Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of C-reactive protein (CRP), leptin, adiponectin, as well as serum TNF- α concentrations on the automatic enzyme-linked immunosorbent assay "STATFAX" according to the instructions included in the Diagnostics Biochem Canada and DRG reagent kits (USA). Leptin resistance was determined by the formula:

$$LR = \text{leptin (ng / ml)} / \text{triglycerides (TG)}$$

All clinical, biochemical and immunological studies were performed in the certified laboratory of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak and private laboratories ("Dila" and "Synevo").

All patients were performed ultrasound examination of the abdominal cavity according to the conventional method, by Philips HDI-1500 with a scanning sensor with a frequency of 3.5 MHz. Depending on the ultrasound picture of fatty infiltration of the liver and the inflammatory process in all patients, steatosis was assessed as minimal, moderate and severe. To determine the degree of steatosis and liver fibrosis used a non-invasive diagnostic method - FibroMax, which includes: FibroTest, ActiTest, SteatoTest, AshTest, NashTest. The study is based on a comprehensive analysis of 10 biochemical parameters: α -2-

macroglobulin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, GGT, total bilirubin, ALT, AST, blood glucose, TG, total cholesterol.

To assess the trophological status of patients determined height, weight, waist circumference, as well as body mass index (BMI), which was calculated by the conventional formula. The BMI of 18.5-24.9 kg / m² was considered the norm. Patients in groups 1 and 3 had overweight, and group 2 included patients with COPD who had normal body weight.

Depending on the nosology, patients were divided into several groups: group 1 (main n = 52) - NAFLD + COPD and two comparison groups - group 2 (n = 90) - patients with COPD II and 3 group (n = 30) - patients with NAFLD. Taking into account the frequency of exacerbations of COPD groups 1 and 2 in turn were divided into: 1a gr. (n = 22) - patients with NAFLD + COPD II gr B and 1b gr. (n = 30) - patients with NAFLD + COPD II gr C and 2a gr. (n = 46) - patients with COPD II gr B and 2b gr - (n = 44) - patients with COPD II gr C. Average exacerbation in group B - 1.02 \pm 0.22 and in group C - 2.52 \pm 0.25. The groups were representative by age, sex and severity of the disease. The control group consisted of 30 healthy individuals (mean age 35.3 \pm 1.4 years). Patients were prescribed basic therapy for COPD in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine №555 from 27.06.13 (fenoterol / ipratropium bromide 50/20 in one dose after 8 hours).

For statistical processing of the obtained data, parametric and nonparametric methods (Kruskal-Wallis analysis, Mann-Whitney test; Pearson rectilinear correlation method, Student's test) were used in the SPSS 11.5 package environment.

Results and discussion

We determined the levels of adiponectin and leptin in all patients with COPD, NAFLD and NAFLD combined with COPD depending on the frequency of exacerbations and the severity of COPD according to the GOLD classification. As a result of the analysis, it was found that in all patients with NAFLD and NAFLD associated with COPD, significantly reduced levels of adiponectin and increased levels of leptin were registered in comparison with the control group (Fig. 1).

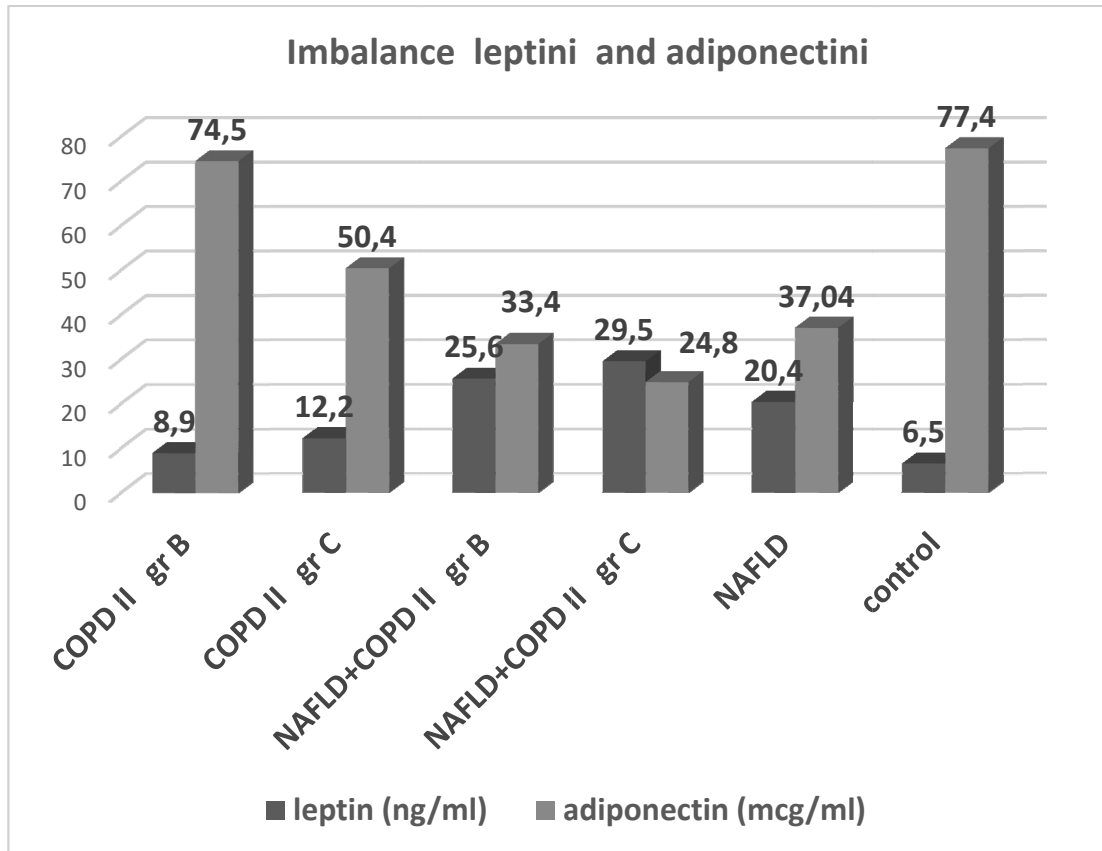


Fig. 1 Levels of leptin and adiponectini

The most significant changes were registered in patients with NAFLD, who last year had more than 2 exacerbations of COPD with hospitalization and belonged to GOLD II. The average exacerbation in this group was 2.52 ± 0.25 . The concentration of leptin in the serum of patients with NAFLD + COPD correlated with the frequency of exacerbations of COPD. Thus, in patients of group 1b, the concentration of leptin was increased 4.5 times, and in group 1a - 3.9 times, compared with the control group. At the same time, the serum level of adiponectin was reduced by 3.1 times and 2.3 times in patients of groups 1b and 1a, respectively.

Adipocyte dysfunction was also reported in patients with NAFLD without COPD, where serum leptin concentrations were 3.1 times higher and adiponectin concentrations 2.1 times lower, which is substantial compared to the control group ($p < 0.05$).

In patients with COPD II gr C without NAFLD, was registered increase leptin levels in 1.9 times. This is apparently due to the involvement of this adipocytokine in chronic inflammation. In patients with frequent exacerbations, there was a significant positive correlation between leptin

levels and tumor necrosis factor- α (TNF- α), which may be associated with an increase in overall inflammation.

Our data matches with the results obtained in the meta-analysis of the literature where it is noted that a positive correlation between the concentration of leptin and TNF- α was detected only in exacerbations. Most studies have shown that leptin concentrations in stable patients with COPD did not differ significantly from those in the control group, but increased with exacerbations, although slightly [14]. In our study, in patients with COPD II gr B without NAFLD, with a small number of exacerbations, leptin levels did not differ from the control group. ($r = 0.47$; $p < 0.05$), and elevated leptin levels (29.5 ± 1.71 ng / ml versus 7.03 ± 0.52 ng / ml; $p < 0.05$).

Additionally, for these patients there was a positive correlation of leptin values ($r = 0.48$; $p < 0.05$) with the degree of fatty infiltration of the liver, while a similar relationship between adiponectin / leptin was negative ($r = - 0.34$; $p < 0.05$). With increasing leptin levels in the blood and decreasing adiponectin / leptin ratio, the degree of hepatic steatosis increased



according to FibroMax. Thus, in group 1b 63.3% (19 of 30) patients had severe stages of hepatic steatosis ($S \geq 2.0$), while in group 1a such patients had 36.4% (8 of 22), and in Group 3 - 26.6% (8 out of 30), which is significantly lower ($p < 0.05$).

An increase in leptin levels in the blood is associated with leptin resistance. Therefore, leptin resistance (ratio of leptin to triglycerides) was additionally calculated. In the examined patients with COPD + COPD leptin resistance was 25.35 ± 2.43 and was twice as high as in patients with COPD without COPD - 12.4 ± 1.32 .

For group 1b patients - there is a significant decrease in the ratio of adiponectin / leptin, which correlated with disorders of lipid metabolism. We found a positive correlation of adiponectin with total cholesterol and HDL ($r = 0.49$; $r = 0.43$; $p < 0.05$). The relationship between adiponectin and triglycerides ($r = -0.54$; $p < 0.05$) and the adiponectin / leptin ratio to LDL ($r = -0.43$; $p < 0.05$) was inverse. Negative linear correlations between adiponectin and total cholesterol and HDL were found in group 1a, ($r = 0.29$; $r = 0.33$; $p > 0.05$), which is inconsequential.

According to the above, patients with NAFLD + COPD there is an imbalance of adipose tissue hormones in the form of a decrease in adiponectin and an increase in leptin, which rapidly forces with increasing exacerbations of COPD. Elevated serum leptin levels are directly proportional to the severity of liver disease and the stage of liver damage.

Conclusions

1. In patients of NAFLD + COPD, an imbalance of adipose tissue hormones has been registered in the form of a decrease in adiponectin content and an increase in leptin content, which changes in direct proportion to the increase in the frequency of COPD exacerbations.

2. In patients with NAFLD with a high frequency of COPD exacerbations, there is a significant decrease in the ratio of adiponectin / leptin, which correlates with impaired lipid metabolism and a higher degree of hepatic steatosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest in the preparation of this article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263–2273.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
3. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
4. Benedict, M. & Zhang, X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol.* 9, 715–732 (2017).
5. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936–944.
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589–600.
7. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155–161.
8. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016; 13: 399–406.
9. Cleutjens F, Triest F, Wilke S, et al. New insights in chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1081–1082.
10. Bremer A.A., Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome // *Journal of Obesity*. 2013. Vol. 2013. P. 8. doi:10.1155/2013/393192
11. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н., и др. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени // *Пермский медицинский журнал*. 2014. Т. 31, №2. С. 86-91.
12. Ниязов Ф.И. Роль биологических маркеров воспаления в патологии хронической обструктивной болезни легких // *Вестник педагогического университета*. 2015. №2-2 (63). С. 149-153.



13. Viglino, D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 49, (2017).
14. Zhou L, Yuan C, Zhang J, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a system-atic review and meta-analysis. *Respiration.* 2013; 86(6): 512–522, doi: 10.1159/000354191, indexed in Pubmed: 24158120.

REFERENCES

- 1 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 2263–2273.
- 2 European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402.
- 3 Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
- 4 Benedict, M. & Zhang, X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol.* 9, 715–732 (2017).
- 5 Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 936–944.
- 6 Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589–600.
- 7 Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155–161.
- 8 Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructiv pulmonary disease: a systematic review. *COPD* 2016; 13: 399–406.
- 9 Cleutjens F, Triest F, Wilke S, et al. New insights in chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1081–1082.
- 10 Bremer A.A., Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome // *Journal of Obesity.* 2013. Vol. 2013. P. 8. doi:10.1155/2013/393192
- 11 Bulatova IA, Schekotova AP, Karluseva KP. et al. Leptin, provospalitjelnije citikinu i funkcionalnije pechonochnije testu pri metabolicheskom sindrome v sochetanii s metabolichesskim porayenijem pecheni. *Permskij medicinskij yurnal.* 2014; 31(2): 86-91.
- 12 Nilazov FI. Roly biologicheskikh markerov vospaleniya v patologii chronicheskoy obstruktivnoy bolezni lehkich. *Vesnik pedagogicheskogo universiteta.* 2015; 2-2 (63): 149-53. [in Rossiya].
13. Viglino, D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 49, (2017).
14. Zhou L, Yuan C, Zhang J, et al. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a system-atic review and meta-analysis. *Respiration.* 2013; 86(6): 512–522, doi: 10.1159/000354191, indexed in Pubmed: 24158120.

Отримано 17.05.2021 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.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

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.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

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 складатись 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).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (абревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), 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.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

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.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

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 і 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.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог ДАК України, незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the SAC (State Attestation Commission) of Ukraine, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.