



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Performed factors in the rehabilitation
of cardiac patients on an outpatient basis**

**Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії
та ангіографії у діагностиці
первинної відкритокутової глаукоми**

**Використання прокальцитоніну у хворих
на піогенні абсцеси печінки**

**Результати застосування препарату інгібітора протеаз
у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби**

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**Променева діагностика стану вентиляції
та малого кола кровообігу у хворих на ХОЗЛ**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

95 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
09.02.2021 № 157
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 2 від 22.02.2022 р.

Наукометричні бази даних,
до яких включено наукове видання
Google Scholar
Index Copernicus
Національна бібліотека України
імені В. І. Вернадського

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2022
www. http://www.zmapo-journal.
com.ua/uk/



Державний заклад
«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Лашкул З. В. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Левада О. А. (Запоріжжя)
Білянський Л. С. (Київ)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Імшенецька Т. О. (Мінськ, Білорусь)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Лаврик А. С. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Труфанов І. І.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Використання преформованих факторів в реабілітації хворих кардіологічного профілю в умовах амбулаторії
Токаренко О. І., Ковальова О. В., Ковальова А. А., Токаренко О. О.
- 9 Антибактеріальна терапія при інфікованих формах некротичного панкреатиту
Голдовський Б. М., Медведєв В. П., Філімонова І. В., Міхеев Ю. О., Лелюк Д. В., Пакета А. І., Литвиненко В. В.
- 14 Діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангіографії у діагностиці первинної відкритокутової глаукоми
Луценко Н. С., Неділька Т. В.
- 22 Аспекти контролю якості за організацією та проведенням експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному етапі
Лашкул З. В., Чемирисов В. В., Курочка В. Л., Мотовиця Н. Я., Сізінцова Ю. Ю.
- 27 Визначення показників прозапальних та нейрогуморальних факторів при гонартриті у жінок з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла
Фуштей І. М., Підлубна А. М.
- 32 Використання прокальцитоніну у хворих на піогенні абсцеси печінки
Новак В. В.
- 36 Ефективність лікування больового синдрому у хворих з патологією опорно-рухової системи при комплексному використанні ударно-хвильової та високотонової НіТоР-терапії
Алипова О. Є., Доценко О. М., Доценко С. Я.
- 40 Електрохимиотерапія в ліченні нерезектабельного рака піджелудочної залози
Ковалев А. А.
- 46 Особливості клініки і принципи диференціальної діагностики бешихи
Шаповал С. Д., Василевська Л. А., Белінська В. О.
- 56 Результати застосування препарату інгібітора протеаз у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби
Линник О. М., Козинець Г. П., Осадча О. І.
- 62 Ресурсна підтримка сертифікованих систем управління якістю стоматологічної допомоги
Круть А. Г., Толстанов О. К., Горачук В. В.

71 Клінічні випадки

- 71 Променева діагностика стану вентиляції та малого кола кровообігу у хворих на ХОЗЛ
Семенцов О. С., Степаненко С. В.

Contents

4 Original research

- 4 Performed factors in the rehabilitation of cardiac patients on an outpatient basis
Tokarenko O. I., Kovaleva O. V., Kovaleva A. A., Tokarenko O. O.
- 9 Antibacterial therapy in infected forms of necrotic pancreatitis
Goldovskiy B. M., Medvedev V. P., Filimonova I. V., Miheev Yu. O., Lelyuk D. V., Paketa A. I., Litvinenko V. V.
- 14 Diagnostic capabilities of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in the diagnosis of primary open-angle glaucoma
Lutsenko N. S., Nedilka T. V.
- 22 Aspects of quality control over the organization and examination of temporary disability at the current stage
Lashkul Z. V., Chemyrysov V. V., Kurochka V. L., Motovitsa N. Ya., Sizintsova Yu. Yu.
- 27 Determination of pro-inflammatory and humoral factors in gonarthrosis in women with hypertension and overweight
Fyshtey I. M., Pidlybna A. M.
- 32 The use of procalcitonin in patients with pyogenic liver abscesses
Novak V. V.
- 36 Efficiency of pain syndrome treatment in patients with musculoskeletal pathology in complex use of shock-wave and high tone power therapy
Alypova O. E., Dotsenko O. M., Dotsenko S. Ya.
- 40 Electrochemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic cancer
Kovalev A. A.
- 46 Clinical Features and Principles of Differential Diagnosis of Erysipelas
Shapoval S. D., Vasylevska L. V., Belinska V. O.
- 56 Results of protease inhibitor instructions in patients in acute burning disease
Lynnyk O. M., Kozynets H. P., Osadcha O. I.
- 62 Resource support of certified quality management systems of dental care
Krut A. G., Tolstanov O. K., Horachuk V. V.

71 Clinical cases

- 71 Radiation diagnostics of the state of ventilation and pulmonary circulation in patients with COPD
Sementsov O. S., Stepanenko S. V.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.1](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.1)O. I. Tokarenko¹, O. V. Kovaleva^{1,2}, A. A. Kovaleva², O. O. Tokarenko¹¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine²National University «Zaporizhzhya Polytechnic» Zaporizhzhia, UkraineO. I. Токаренко¹, O. B. Ковальова^{1,2}, A. A. Ковальова², O. O. Токаренко¹¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» Запоріжжя, Україна²Національний університет «Запорізька Політехніка» Запоріжжя, Україна

PERFORMED FACTORS IN THE REHABILITATION OF CARDIAC PATIENTS ON AN OUTPATIENT BASIS

Використання преформованих факторів в реабілітації хворих кардіологічного профілю в умовах амбулаторії

Abstract

In older people, adequate pharmacological tactics when using modern antihypertensive drugs and their combinations, which provide maximum cardiovascular protection, can increase the duration and improve the quality of life, significantly reduce the likelihood of complications. An increase in the tone of the sympathetic nervous system leads to biliary dyskinesia by hypokinetic type, an increase in blood pressure.

Purpose of the study. The aim is to optimize the treatment of patients with high blood pressure, rhythm disturbances, to analyze the possibility of using Poltava's Bischofite mineral compound, dietary magnesium-mineral supplements Bisheffect, in the complex treatment of hypertension for internal use.

Materials and methods. 68 patients with arterial hypertension with concomitant hepatobiliary pathology, which was confirmed by clinical and instrumental research methods, were under observation. The patients' mean age was $47,9 \pm 2,9$ years. The analysis of heart rate variability was carried out during a test with physical activity on a bicycle ergometer with «Cardiolab+» equipment («ХАІ-Медика», Kharkiv, Ukraine). In addition, daily monitoring of blood pressure was carried out using the ABPM-04 – Meditech apparatus.

Result. By the end of the first week of treatment, most patients (82,34%) noted a significant

Реферат

У літніх людей адекватна фармакологічна тактика при застосуванні сучасних гіпотензивних препаратів та їх комбінацій забезпечує максимальний захист серцево-судинної системи, дозволяє збільшити тривалість та покращити якість життя, значно знижує ймовірність розвитку ускладнень. Підвищення тону симпатичної нервової системи призводить до дискінезії жовчовивідних шляхів за гіпокінетичним типом, а також до підвищення артеріального тиску.

Мета дослідження. Метою цього дослідження була оптимізація лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском та порушеннями ритму спираючись на аналіз можливості використання Полтавського мінерального з'єднання «Бішофіт», дієтичних магнієво-мінеральних добавок Бішефект у комплексному лікуванні гіпертонічної хвороби при внутрішньому застосуванні.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебувало 68 хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою гепатобіліарною патологією, що підтверджено клініко-інструментальними методами дослідження. Середній вік пацієнтів становив $47,9 \pm 2,9$ роки. Аналіз варіабельності серцевого ритму проводили під час тесту з фізичним навантаженням на велоергометрі з обладнанням «Cardiolab+» («ХАІ-Медика», Харків, Україна). Крім того, добовий моніторинг артеріального тиску здійснювався за допомогою апарату ABPM-04 – Meditech.

improvement in well-being. During bicycle ergometry, autonomic nervous system stabilisation, blood pressure normalisation, a decrease in the number of extrasystoles, the sleep and the stool normalisation were recorded. The reason for the failure of standard antiarrhythmic therapy in this group of patients was determined based on the studies. Such a problem was observed due to dysfunction of the autonomic nervous system, which is an integral companion of the pathology of the gastrointestinal tract. This concept involves expanding the diagnostic search and stimulates the search for new ways of rhythm disturbances treatment in the pathology of the gastrointestinal tract. Also, the indices of blood pressure variability have decreased. Average 24h blood pressure in patients on the 10th day of treatment decreased by an average of 25–35 mm Hg, and there was a decrease in cranialgia attacks and autonomic disorders. An increase in the blood ejection fraction by 34%, a heart's stroke volume by 19%, and a normalisation of the minute volume ($p < 0,05$) were revealed, which confirms the positive effect of bischofite-therapy in the complex treatment of cardiac pathology.

Conclusions. Treatment with standard LEIT-therapy, use of dietary magnesium-mineral Bisheffect supplements resulted in the autonomic nervous system stabilisation, blood pressure normalisation, a decrease in the number of extrasystoles, the sleep and the stool normalisation, increased exercise tolerance.

Keywords: arterial hypertension, biliary dyskinesia, sympathetic nervous system, Bischofite, LEIT-therapy.

Результати. До кінця першого тижня лікування більшість пацієнтів (82,34%) відзначали значне покращення самопочуття. Під час велоергометрії зафіксовано стабілізацію вегетативної нервової системи, нормалізацію артеріального тиску, зменшення кількості екстрасистол, нормалізацію сну та стільця. На підставі проведених досліджень встановлено причину неефективності стандартної антиаритмічної терапії у цієї групи пацієнтів. Така проблема спостерігалася через порушення функцій вегетативної нервової системи, яка є невід'ємним супутником патології шлунково-кишкового тракту. Ця концепція передбачає розширення діагностичного пошуку та стимулює пошук нових шляхів лікування порушень ритму при патології шлунково-кишкового тракту. Також знизилися показники варіабельності артеріального тиску. Середньодобовий артеріальний тиск у пацієнтів на 10-ту добу лікування знизився в середньому на 25–35 мм рт. ст., спостерігалася зменшення нападів краніалгії та вегетативних розладів. Виявлено збільшення фракції викиду крові на 34%, ударного об'єму серця на 19%, нормалізації хвилинного об'єму ($p < 0,05$), що підтверджує позитивний ефект бішофіт-терапії в комплексному лікуванні серцевої патології.

Висновки. Лікування стандартною LEIT-терапією, застосування дієтичних магнієво-мінеральних добавок Bisheffect призвели до стабілізації вегетативної нервової системи, нормалізації артеріального тиску, зменшення кількості екстрасистол, нормалізації сну та стільця, підвищення переносимості фізичних навантажень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дискінезія жовчовивідних шляхів, симпатична нервова система, Бішофіт, LEIT-терапія.

INTRODUCTION

Hypertension leads to the risk of developing cardiovascular system diseases, as well as the brain (heart attack, stroke). In addition, hypertension is one of the leading causes of death worldwide.

1,28 billion adults aged 30–79 years worldwide are hypertensive, the majority (two-thirds) of whom live in low- and middle-income countries [9]. The World Health Organization targets a 33% reduction in the prevalence of hypertension between 2010 and 2030 as one of the global targets for the fight against non-communicable diseases.

In older people, adequate pharmacological tactics when using modern antihypertensive drugs and their combinations, which provide maximum cardiovascular protection, can increase the duration and improve the quality of life, significantly reduce the likelihood of complications.

The genesis of hypertension may vary. One of the reasons for the blood pressure increase is the predominance of the sympathetic nervous system. According to Wayne, the sequence from which the pressure rises is not clearly defined today. This may be due to a violation of the autonomic nervous system and vice versa. Problems with the biliary system can be premonitory signs of the development of hypertension [2–4].

An increase in the tone of the sympathetic nervous system leads to biliary dyskinesia by hypomotor type, an increase in blood pressure. With the pathology of the biliary system, dysfunction of the autonomic nervous system develops, which leads to rhythm disturbances like ventricular extrasystole, sinus arrhythmia. Patients receive modern antiarrhythmic drugs. After cancellation, the rhythm disturbance resumes and continues to bother patients. With the pathology of the biliary system, osteoporosis and the deforming osteoarthritis development

occur [Povoroznyuk V.V.], which means that the development of vertebral artery syndrome is possible in the future. The lipid profile changes associated with the pathology of the biliary system. This leads to the development of atherosclerosis, pathology of the brain vessels, heart. The presence of vascular encephalopathy with cognitive impairment in patients with hypertension over the age of 65, according to various epidemiological studies, ranges from 5% to 15%.

The aim is to optimize the treatment of patients with high blood pressure, rhythm disturbances, to analyze the possibility of using Poltava's Bischofite mineral compound, dietary magnesium-mineral supplements Bisheffect in the complex treatment of hypertension for internal use.

MATERIALS AND METHODS

68 patients with arterial hypertension with concomitant hepatobiliary pathology were under observation, which was confirmed by clinical and instrumental research methods.

The patients' mean age was $47,9 \pm 2,9$ years. The analysis of heart rate variability was carried out during a test with physical activity on a bicycle ergometer with «Cardiolab+» equipment («XAI-Medica», Kharkiv, Ukraine). In addition, daily monitoring of blood pressure was carried out using the ABPM-04 – Meditech apparatus. Based on the analysis of rhythm variability (function of the autonomic nervous system) and blood pressure dynamics (ABPM), the effect of treatment was assessed.

Physiotherapy treatment consisted of LEIT-therapy prescription according to the method of «three tracks», «six points», on the liver and gallbladder area for 10 minutes at a frequency of 77 Hz.

We have refused to use bischofite for baths and instead have been using drinking bischofite a dietary magnesium-mineral supplement Bisheffect. Bischofite is a salt crystallization product [5–6]. The composition of Poltava's Bischofite is a polymineral complex of sulfates and chlorides of magnesium, potassium, calcium, with a high content of iodine, bromine, zinc, manganese, iron, molybdenum, copper, chromium, and other microelements. The effectiveness of bischofite is due to the high content of magnesium (up to 10%), potassium (up to 2%). Bischofite Complex is unique in terms of the biological interaction of all its minerals, which in their composition maximally replicate the ratio of minerals in the Primary ocean and reproduce the ratio of microelements in the blood.

The effects obtained when using this form were comparable to the Bischofite Baths, but technically they were much more straightforward and did not require additional equipment. Bischofite was taken once dissolved in the water with a temperature of 42°C on an empty stomach.

RESULT

By the end of the first week of treatment, most patients (82,34%) noted a significant improvement in well-being. During bicycle ergometry, autonomic nervous system stabilisation, blood pressure normalisation, a decrease in the number of extrasystoles, the sleep and the stool normalisation were recorded.

During bicycle ergometry, physical workload tolerance was assessed. A positive significant dynamics manifested in threshold double product and physical efficiency increase (Table 1).

Table 1

Physical efficiency dynamics during the treatment

Indices	Before treatment $M \pm m$	After treatment $M \pm m$
Threshold workload, W	$116,7 \pm 5,81$	$121,8 \pm 5,3$
Physical efficiency, W/kg	$1,55 \pm 0,08$	$1,6 \pm 0,07$
Heart rate max, bpm	$144,1 \pm 3,63$	$146,9 \pm 3,4$
Heart rate increase	$63,7 \pm 3,65$	$65,9 \pm 3,7$
Blood pressure/heart rate index, mm Hg/min	$0,79 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,03$
Rate pressure product initial	$104,7 \pm 3,53$	$106,4 \pm 3,3$
Rate pressure product threshold	$230,2 \pm 10,26$	$283,5 \pm 10,6$
Rate pressure product recovery	$129,9 \pm 5,15$	$132,08 \pm 5,03$
Physical efficiency, points	$226,8 \pm 8,26$	$282,8 \pm 7,8$
Maximal oxygen consumption, l/min	$2,22 \pm 0,06$	$2,2 \pm 0,06$

A high level of physical workload tolerance before treatment was found in 1 patient, and after treatment – in 4 patients; average level – in 27 patients, and after treatment – in 30 patients;

the level below the average – in 22 patients, and after treatment – in 26 patients; low level – in 22 patients, and after treatment – in 12 patients.

Sinus arrhythmia at rest before treatment was

recorded in 43 patients, and after treatment – in 19 patients; sinus bradycardia before treatment was observed in 2 patients, and after treatment was not detected; moderate sinus tachycardia was noted before treatment in 17 patients, and after treatment – in 12 patients; severe tachycardia before treatment was in 9 patients, and after treatment – in 7 patients; 25 patients had normal sinus rhythm after treatment. The stepwise increase in the workload revealed the normalisation of the indices characterizing the rhythm variability.

Extrasystole was initially recorded in all 68 patients ($11,16 \pm 1,3$ extrasystoles per minute), and more than 5 per minute – in 43 patients. After treatment, extrasystole was also registered in all 68 patients, but the number of extrasystoles for more than 5 minutes was detected in 12 patients, and on average was $5,9 \pm 0,7$ per minute. Thus, the dynamics of extrasystoles generation during physical workload after the treatment was positive (Table 2).

Table 2

Extrasystole generation dynamics during the physical workload test

Stages	Extrasystole presence	Before treatment M ± m	After treatment M ± m	t	p
Initial	present	11,2 ± 1,4	5,9 ± 0,7	3,39	< 0,001
1 stage	present	4,1 ± 0,6	1,9 ± 0,2	3,48	< 0,001
2 stage	present	2,4 ± 0,4	2,0 ± 0,3	0,8	> 0,05
3 stage	present	1,3 ± 0,4	0,7 ± 0,2	1,34	< 0,1
Recovery period	present	5,67 ± 0,7	2,4 ± 0,3	4,29	< 0,001

The positive dynamics of the blood pressure response to the exercises was observed. Before treatment, 7 patients had a hypertensive type of blood pressure response, after treatment – only 2 patients, a borderline type before treatment was in 4 patients, and after treatment – in 2 patients.

The reason for the failure of standard antiarrhythmic therapy in this group of patients was determined based on the studies (analysis of heart rate variability). Such a problem was observed due to dysfunction of the autonomic nervous system, which is an integral companion of the pathology of the gastrointestinal tract. This concept involves expanding the diagnostic search and stimulates the search for new ways of rhythm disturbances treatment in the pathology of the gastrointestinal tract.

Also, the indices of blood pressure variability have decreased. Average 24h blood pressure in patients on the 10th day of treatment decreased by an average of 25–35 mm Hg, and there was a decrease in cranialgia attacks and autonomic

disorders. An increase in the blood ejection fraction by 34%, a heart's stroke volume by 19%, and a normalisation of the minute volume ($p < 0,05$) were revealed, which confirms the positive effect of bischofite-therapy in the complex treatment of cardiac pathology.

CONCLUSIONS

It is necessary to use an integrated approach, when rehabilitating patients in GP practice, taking into account the age, gender, and characteristics of the disease course. A new promising effective therapeutic method for hypertension is using a natural mineral – bischofite in combination with low-frequency electrical signal influence.

Poltava's Bischofite has an antispasmodic, anti-inflammatory, local reflex, sedative effect, contains ions of potassium, magnesium, iodine, bromine, and many microelements, which enhances the therapeutic effect in a complete treatment program.

REFERENCES

1. Bobrov VO, Zharinov OY, Davydova IV [et al.]. Arterial hypertension in the elderly: features of diagnosis, differentiated treatment: methodic recommendations. Kyiv. 2009. 23 p.
2. Botkin SP. About biliary colic: Internal Medicine Course and Clinical Lectures. Moscow: Medgiz, 1950. P. 467–505.
3. Wayne AM. Ideas of nervosism in gastroenterology. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 1997; 3: 76–79.
4. Wayne AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, [et al.]. Moscow: Medicine, 1991. 624 p.
5. Katyukhin OV. Natural mineral bischofite in balneology, balneotherapy and physiotherapy Bulletin of physiotherapy and balneology. 2006; 2: 98.
6. Katyukhin OV. Bishofite Poltavsky in medical rehabilitation, balneology and balneotherapy.

Ukrainian balneological journal. 2003; 1: 77–82.

7. Lyakhova OB, Vagerich KI, Gaisak MO, [et al.]. Drinking treatment effectiveness in cardiological patients with impaired functional state of the hepatobiliary system at the stage of rehabilitation. Proceedings of the V scientific practical conference with international participation «Early medical rehabilitation: achievements, problems, perspectives». Uzhhorod, 2004: 147.

8. Povoroznyuk VV. Oosteoporosis: from early diagnosis to effective treatment. Health of Ukraine. Thematic issue «Cardiology, Rheumatology, Cardiac Surgery». 2019; 6 (67): 24. URL: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Cardio_6_2019/Cardio_6_2019_str_24_25.pdf.

9. WHO. Hypertension Factsheet. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.2)

**Б. М. Голдовський, В. П. Медведєв, І. В. Філімонова, Ю. О. Міхеєв, Д. В. Лелюк,
А. І. Пакета, В. В. Литвиненко**

*Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

**B. M. Goldovski, V. P. Medvedev, I. V. Filimonova, Yu. O. Miheev, D. V. Lelyuk,
A. I. Paketa, V. V. Litvinenko**

*State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ПРИ ІНФІКОВАНИХ ФОРМАХ НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Antibacterial therapy in infected forms of necrotic pancreatitis

Реферат

Оцінка ефективності антибактеріальної терапії на різних стадіях некротичного панкреатиту (НП) є найбільш значущим напрямом науково-практичних досліджень перебігу некротичного панкреатиту та розвитку сепсису. В основу роботи покладено результати комплексного обстеження та лікування 54 хворих на некротичний панкреатит в умовах відділення інтенсивної терапії КНП МЛ № 3 м. Запоріжжя у 2017–2019 рр.

Мета дослідження. Оптимізувати застосування антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні інфікованих форм НП залежно від мікробного спектру інфекції, перебігу захворювання та розвитку сепсису.

Матеріал та методи дослідження. До дослідження включено 54 пацієнти з інфікованими формами НП, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз антибіотикочутливості показав, що висока активність щодо збудників, на підставі уявлення про основних збудників, характерних для інфікованих форм НП, відзначається у меропенему, тайгецикліні та тобраміцину. При вивченні видового складу мікроорганізмів виявлено, що при НП переважає грамнегативна флора: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,5%, *Acinetobacter* spp. – 21,2%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,2% та *Escherichia coli* – 15,6%.

Abstract

Evaluation of the effectiveness of antibacterial therapy at different stages of necrotic pancreatitis (NP) is the most important area of scientific and practical research on the course of necrotic pancreatitis and the development of sepsis. The work is based on the results of a comprehensive examination and treatment of 54 patients with necrotic pancreatitis in the intensive care unit of city Hospital № 3, Zaporizhzhia in 2017–2019 pp.

Purpose of the study. Optimize the use of antibacterial therapy in the complex treatment of infected forms of NP depending on the microbial spectrum of infection, the course of the disease and the development of sepsis.

Material and methods of research. The study included 54 patients with infected forms of NP who were treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the 3rd City Hospital.

Research results and their discussion. Thus, the analysis of antibiotic sensitivity showed that high activity against pathogens, based on the perception of the main pathogens characteristic of infected forms of NP, is observed in meropenem, taigecycline and tobramycin. When studying the species composition of microorganisms, it was found that the NP is dominated by gram-negative flora: *Pseudomonas aeruginosa* – 26,5%, *Acinetobacter* spp. – 21,2%, family *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,2% and *Escherichia coli* – 15,6%. Resistant strains of Ps were found in 22% of patients. *Aeruginosa*. The use of detoxification therapy

У 22% хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*. Застосування детоксикаційної терапії з включенням екстракорпоральних методів детоксикації (дискретний плазмаферез) у поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід) призвело до позитивної динаміки у перебігу захворювання на НП.

Висновки. Визначено, що перебіг захворювання хворих з інфікованим НП та його ускладнення на основі постійного моніторингу бактеріальної флори із забезпеченням оптимальної антибактеріальної терапії, профілактики нозокоміальної інфекції та сучасної стратегії використання оперативних втручань, особливо малоінвазивних, відзначена позитивна динаміка перебігу сепсису, післяопераційних ускладнень та зниження летальності.

Ключові слова: некротичний панкреатит, антибактеріальна терапія, нозокоміальна інфекція, летальність.

Основною причиною летальності пацієнтів при некротичному панкреатиті, в даний час, є абдомінальний сепсис тяжкого перебігу через приєднання вторинної інфекції (до 70% хворих), внаслідок вторинного інфікування некротичних ділянок підшлункової залози (ПЖ). Схильність до інфікування прямо пропорційна поширеності некрозу ПЗ та парапанкреатичної клітковини. При пошкодженні понад 30% тканини залози у 29% хворих розвиваються інфекційні ускладнення, і якщо в патологічний процес залучено понад 50% паренхіми ПЖ – то в 71% [7].

В даний час дискусійним залишається підхід до стартової емпіричної антибактеріальної терапії (АБТ), а також відсутність можливості проведення своєчасної етіотропної терапії у зв'язку з неможливістю типування конкретного збудника даного захворювання та існування безлічі рекомендацій щодо застосування комбінованої терапії, найчастіше з використанням протилежних, антибактеріальних препаратів. В перебігу абдомінального сепсису (АС) важливе значення має рівень летальності, який навіть за наявності сучасних досягнень у медицині коливається від 20 до 80%, госпітальна інфекція, що впливає на важкість захворювання і відсоток летальності [4, 5]. На думку зарубіжних та вітчизняних авторів, летальність при гнійно-септичних захворюваннях залежить не лише від кількості органів, залучених до патологічного процесу, а і від тривалості поліорганної недостатності [2, 3]. Наприклад, при поліорганній недостатності, що триває більше трьох діб, післяопераційна летальність сягає 83–98% [6, 7]. У найбільш тяжких пацієнтів з АС на тлі парезу кишечника та антибіотикотерапії, поряд з патологічною колонізацією ШКТ та дисбактеріозом

with the inclusion of extracorporeal detoxification methods (discrete plasmapheresis) in combination with two-component antibacterial therapy (meropenem + linezolid) led to a positive trend in the course of the disease.

Conclusions. Analyzing the course of the disease in patients with infected NP and its complications on the basis of constant monitoring of bacterial flora with optimal antibacterial therapy, prevention of nosocomial infection and modern strategy of surgical interventions, especially minimally invasive, noted a positive trend in the course of sepsis and sepsis.

Keywords: necrotic pancreatitis, antibacterial therapy, nosocomial infection, mortality.

кишечника, відбувається контамінація ротоглотки, трахеї та бронхів, сечового міхура умовно-патогенною мікрофлорою. Синдром кишкової недостатності при АС є основним фактором патогенезу поліорганної недостатності [3]. Порушення бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту при синдромі кишкової недостатності створює умови для неконтрольованої транслокації умовно-патогенних мікроорганізмів та підтримки сепсису навіть за умови ефективної санізації інших вогнищ. Результат гнійно-септичних ускладнень залежить, перш за все, від термінів їх виявлення та значно погіршується у разі пізньої діагностики та недооцінки тяжкості стану пацієнта [2, 4]. Більшість методів ідентифікації мікроорганізмів, що найчастіше використовуються у клінічній практиці, пов'язаних з розвитком сепсису найчастіше займають кілька днів, що може призводити до затримки проведення необхідного комплексу лікувальних заходів [1]. Однак тільки мікробіологічна діагностика дозволить ідентифікувати збудників, визначити їх чутливість до антимікробних препаратів і своєчасно оптимізувати режим призначення АБТ. Традиційні мікробіологічні дослідження дуже специфічні і доступні в даний час, проте чутливість більшості методик не перевищує 25–42%, а негативний результат посіву крові не гарантує відсутності бактеріємії [5]. При цьому час до отримання результату дослідження – щонайменше кілька діб. Визначення концентрації прокальцитоніну (ПКТ) виглядає перспективніше і доступніше всіх інших маркерів (СРБ, інтерлейкіни) і спостерігається тісний кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості сепсису та поліорганної дисфункції. [6]. Комплексне лікування пацієнтів із абдомінальним сепсисом – одна

з основних проблем медицини нашого часу. Своєчасна хірургічна санація гнійного вогнища та раціональна антибактеріальна терапія є основними заходами у лікуванні сепсису [8]. Успіх лікування залежить від суворого дотримання 3-х стратегічних принципів:

- 1) адекватна хірургічна санація та дренирування (місцеве лікування) [2];
- 2) оптимізована антибактеріальна терапія;
- 3) коригувальне інтенсивне консервативне лікування [3].

Однак інтенсивна терапія абдомінального сепсису, що включає в себе антибіотикотерапію, інфузійно-трансфузійну терапію, корекцію системних та імунних порушень гомеостазу, інотропну та судинну підтримку при виникненні шоку, респіраторну підтримку залишається провідною, а оперативні втручання відповідають хірургічним ускладненням захворювання [4, 7, 8]. Необхідно пам'ятати, що гіперметаболізм при сепсисі потребує добового калоражу з розрахунку 40–50 ккал/кг маси тіла хворого.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити та оптимізувати застосування антибактеріальної терапії у комплексному лікуванні інфікованих форм НП залежно від мікробного спектру інфекції, тяжкості патології та при розвитку сепсису

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 54 пацієнти, які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії 3-ї міської лікарні м. Запоріжжя з діагнозом некротичний панкреатит з 2017 по 2019 роки. До групи дослідження були включені хворі з НП у поєднанні з абдомінальним сепсисом та без нього. Усі пацієнти після підписання інформованої згоди були обстежені з використанням загальноклінічних, інструментальних методів та біохімічної діагностики. Лабораторні методи дослідження: Загальноклінічні аналізи крові та сечі; біохімічні аналізи крові (визначення загального білка та його фракцій, білірубину та його фракцій, сечовини, креатиніну, залишкового азоту, цукру, АСТ та АЛТ, спеціальні біохімічні дослідження на визначення в крові хворого концентрації прокальцитоніну (ПКТ), саме рівень концентрації прокальцитоніну був важливим маркером системної запальної реакції та інфікування вогнищ некрозу підшлункової залози.

Інструментальні методи дослідження: Ультразвукове дослідження (УЗД) та комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини із внутрішньовенним посиленням. Метод УЗД є одним із найдоступніших і найбезпечніших серед відомих інструментальних, його перевагами є можливість проводити дослідження в динаміці

з оцінкою структури ПЗ, наявності рідинних утворень, стану жовчовивідної системи, функції шлунково-кишкового тракту. Метод КТ дозволяє оцінити глибину та поширеність некротичних змін у самій залозі та навколишніх тканинах, а оцінка їх за бальним принципом у системі визначення тяжкості процесу чітко формулює показання до операції (інтервенційна сонографія, лапароскопія, лапаротомія) залежно від технологічних здібностей. Лапароскопію виконували для диференціальної діагностики патології з уточненням характеру перитонеального ексудату, поширеності та вираженості деструктивних змін підшлункової залози, заочеревинної клітковини, визначення клініко-патоморфологічної форми ускладнення перебігу некротичного панкреатиту. В окремих випадках лапароскопія була одноосібним методом лікування НП. Для визначення біологічного виду та чутливості бактерій до антибіотиків використовувався бактеріологічний аналізатор VITEK 2 Compact. Тест на чутливість проводили з чистою культурою мікроорганізмів, виділеної на щільному поживному середовищі. В результаті дослідження визначалися мінімальні інгібуючі концентрації (МІК), на основі яких розраховували дозування препарату.

Для визначення чутливості бактерій до хіміотерапевтичних препаратів дискодифузійним методом використовувалися стандарти EUCAST v.7.1 2017-03-10. Використовували диско-дифузійний метод Байера та Кірбі, із застосуванням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними препаратами виробництва HiMedia (Індія). Також проводився скринінг клінічно значущих мультирезистентних та нозокоміальних мікроорганізмів з використанням живильних хромогенних середовищ, а також мікробіологічний моніторинг резистентності мікроорганізмів до хіміотерапевтичних антибактеріальних препаратів за допомогою програми WHONET.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження базувалися на аналізі лікування 54 хворих на НП віком від 27 до 72 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в середньому 30 діб. Слід зазначити, що більшість із них – 30 (56,1%) госпіталізовані у різні терміни захворювання з інших лікувальних закладів, де вони вже отримували лікування і їм вже були виконані різні хірургічні втручання з емпіричним призначенням антибактеріальної терапії. Показаннями до переведення хворого до нашої лікарні була відсутність ефективності лікування та прогресування захворювання. Пацієнтів із первісним зверненням було 24 (43,9%). З 54 хворих оперовано 51 пацієнта. При ферментативному перитоніті та гострих

рідинних скупченнях хворим виконано лапароскопічне дренивання черевної порожнини та сальникової сумки з абдомінізацією підшлункової залози; 12 хворим на постнекротичні абсцеси лапароскопічне дренивання з некрсеквестректомією. Дані отримані під час обстеження за допомогою УЗД та КТ відповідали патологічним змінам у підшлунковій залозі та парапанкреатичній клітковині, виявленим під час оперативних втручань. При постнекротичних абсцесах 8 (14,8%) хворим виконано зовнішнє дренивання за умов УЗ-навігації. Динамічне ультразвукове дослідження виконувалося наступної доби. У 3 пацієнтів під час УЗ дослідження спостерігалася облітерація порожнин абсцесів, що свідчило про ефективність дренивання. У зв'язку з прогресуванням хвороби після зовнішнього дренивання в умовах УЗ-навігації 2 пацієнтам була виконана лапароскопічна некрсеквестректомія. 2 зроблена некрсеквестректомія з невеликих селективних розрізів, а 1 пацієнту виконана лапаротомія з дистальною панкреатнекрсеквестректомією. У післяопераційному періоді мали місце 2 ускладнення у вигляді панкреатичних нориць, які потім закрилися на тлі консервативної терапії.

15 (27,8%) хворим після етапних малоінвазивних оперативних втручань та прогресування хвороби (некроз підшлункової залози, розвиток флегмони заочеревинного простору, перитоніт) виконані лапаротомії з резекцією підшлункової залози (дистальної частини) за методикою клініки. Повторні оперативні втручання виконані 11 пацієнтам, їх «планових релапаротомій» – 6 (54,5%), «ургентні» – 5 (45,5%). Показання до «ургентної» релапаротомії визначалися прогресуванням інтраабдомінального запального процесу та його ускладненнями в різні терміни післяопераційного періоду (в 1 випадку було прогресування перитоніту з розвитком явищ гострої кишкової непрохідності, ерозивні кровотечі – 2 випадки, прогресування). У 31 (57,4%) пацієнтів протягом НП було ускладнено абдомінальним сепсисом, який діагностували за допомогою клініко-лабораторних методів дослідження згідно з консенсусом СЕПСІС 3 (оцінювали стан хворих за шкалою qSOFA, SOFA та ПКТ у динаміці, показники якого коливалися від 0–12,8 нг/мл). Післяопераційна летальність склала 7 осіб (13%), з них 5 хворих (20%) у зв'язку з прогресуванням абдомінального сепсису, наявністю мікробних асоціацій (появи змішаної мікрофлори, а також контамінація організму умовно-патогенної мікрофлори) резистентністю до антибактеріальної терапії, прогресування явищ сепсису та поліорганної недостатності були головними факторами летальності хворих. Летальність 2 пацієнтів без абдомінального сепсису (9%) була обумовлена прогресуванням НП, внаслідок невчасної хірур-

гічної санації, нераціональної медикаментозної терапії (у клініках, де хворі отримували лікування до переведення в наш стаціонар) та декомпенсацією супутньої соматичної патології. Згідно з рекомендаціями консенсусу СЕПСІС 3 хворі отримували інтенсивну терапію з включенням емпіричної деескаляційної антибактеріальної терапії в максимально дозволених добових дозах на перших етапах лікування. Після визначення збудника та його чутливості до антибіотика призначалася раціональна антибактеріальна терапія. Для обґрунтування та контролю антибактеріальної терапії у всіх пацієнтів з НП проведені посіви на флору та чутливість до антибіотика у 22 пацієнтів використовували імуоферментний метод визначення, а у 32 виконано посів на біосередовище. Мікрофлора виявлена у 21 (38,9%) пробі. У 15 (71,4%) дослідженнях виділено монокультуру, у 6 (28,6%) – мікробні асоціації (двокомпонентні). Вивчення видового складу виділених мікроорганізмів показало, що за панкреатогенної інфекції переважає грамнегативна флора. Серед грамнегативних бактерій переважали неферментуючі грамнегативні бактерії (НГНБ): *Pseudomonas aeruginosa* – 26,3%, *Acinetobacter* spp. – 21,1%, сімейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* – 10,5% та *Escherichia coli* – 15,8%. Грампозитивна флора виявлена у 7 (26,3%) дослідженнях. Переважними агентами серед грампозитивних бактерій стали збудники роду ентерококів, зокрема, *E. faecalis* – 10,5%, а також *Staphylococcus aureus* (5,3%) та *Staphylococcus Haemolyticus* (5,3%). Виявлений спектр мікроорганізмів дає уявлення про основні збудники, характерні для інфікованих форм некротичного панкреатиту. Грунтуючись на аналізі даних бактеріологічних досліджень у динаміці, зазначено, що зі збільшенням термінів лікування в ВАІТ (в основному це пацієнти, у яких був поширений характер ураження підшлункової залози та заочеревинної клітковини), на тлі проведеної АБТ є тенденція до зміни структури мікрофлори. Якщо на початку лікування в матеріалі, що вивчається, переважала *E. coli*, то надалі можна було помітити збільшення частки мікроорганізмів, характерних для госпітальної інфекції. Найчастіше виявлялася *P. aeruginosa*. З часом (на 7–10 добу) істотне значення набувала УПМ: *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., які мають високу резистентність до більшості сучасних антибіотиків. При тривалому перебуванні хворого у ВАІТ відзначалася поява змішаної мікрофлори, а також контамінація організму УПМ. Грунтуючись на даних аналізу антибіотикочутливості визначено, що висока активність до збудників відзначається у меропенему, чутливість склала 58%, тайгецикліну та тобраміцину – чутливість склала 37% та 32% відповідно, чутливість до лінезоліду склала 26%. У 5 хворих виявили резистентні штами *Ps. Aeruginosa*. У 4 хворих

спостерігалася позитивна динаміка при застосуванні детоксикаційної терапії із застосуванням в комплексі терапії екстакорпоральних методів детоксикації (плазмаферез), що проводиться, у поєднанні з двокомпонентною антибактеріальною терапією (меропенем + лінезолід). При тривалому знаходженні хворого у ВАІТ відзначалася поява змішаної мікрофлори, що потребує призначення комбінованої антибактеріальної терапії, найбільш оптимальним слід вважати поєднання карбопенемів та тобраміцину або оксазолідину. Грунтуючись на результатах власних досліджень, аналізі публікацій з проблеми комплексного лікування хворих з НП визначено, що важливим напрямом покращення результатів лікування гнійно-септичних ускладнень в абдомінальній хірургії є вивчення та впровадження сучасних методів клініко-лабораторної діагностики, включаючи експрес-діагностику, для відкриття можливостей початку ефективно-

го та обґрунтованого лікування, а також своєчасного моніторингу виявлених ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на інфіковані форми НП необхідно застосовувати раціональну антибактеріальну терапію відповідно до мікробіологічного моніторингу та нозокомінальної інфекції. Препаратами вибору з огляду на проведені дослідження є групи карбапенемів у поєднанні з оксазолідиним у максимальних добових дозах.

2. Зменшенню летальності хворих на НП сприяють своєчасна хірургічна санація вогнищ некротичної деструкції підшлункової залози та стратегія використання малоінвазивних хірургічних технологій, що дозволяє встановити контроль за джерелом інфекційного процесу, а також повноцінні лікувально-діагностичні заходи та постійний лабораторно-клінічний моніторинг.

REFERENCES

1. Bondarenko OM. Obgruntuvannya diferencial'nogo pidhodu do miniinvazivnih ta vidkritih hirurgichnih vtruchan' z privodu uskladnen' gostrogo pankreatitu. Klinichna hirurhiya. 2017; 5: 13–16.
2. Gel'fand BR. Antibakterial'naya terapiya abdominal'nogo sepsisa u hirurgicheskikh bol'nyh. Materialy VII Vserossijskogo s'ezd anesteziologov i reanimatologov. Sankt-Peterburg. 2000; 56.
3. Darvin VV. Ostryj destruktivnyj pankreatit: analiz tradicionnyh i maloinvazivnyh vmeshatel'stv Materialy VII Vserossijskoj konferencii obshchih hirurgov s mezhdunarodnym uchastiem. Krasnoyarsk. 2012; 78–81.
4. Dronov AI, Koval's'ka IA, Uvarov VYU, [et al.]. Osoblivosti patogenetichnogo pidhodu do likuvannya gostrogo nekrotichnogo pankreatitu. Ukraïns'kij zhurnal hirurhii. 2013; 3: 145–149.
5. Kopychak VM, Homyak IV, Shevchenko VM, [et al.]. Algoritm hirurgichnogo likuvannya gostrogo pankreatitu. Klinichna hirurhiya. 2014; 9: 21–24.
6. Kotel'nikova LP, Burnyshev IG, Kudryavcev PL. Blizhajshieiotdalennyerezul'taty lecheniya asepticheskogo i inficirovannogo pankreonekroza. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 49.
7. Beger HG. Natural history of necrotizing pancreatitis. Pancreatol. 2003. 3: 93–101.
8. Dulce M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. World J. Gastrointestinal Pathophysiol. 2012; 3 (3): 60–70.
9. Petrov MS. Meta-analyses on the prophylactic use of antibiotics in acute pancreatitis: many are called but few are chosen. Amer. J. Gastroenterol. 2008; 103: 1837–1838.

Стаття надійшла до редакції 27.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.3)Н. С. Луценко¹, Т. В. Неділька²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» Запоріжжя, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради Запоріжжя, УкраїнаN. S. Lutsenko¹, T. V. Nedilka²¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine²Municipal non-profit enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhya Regional Council Zaporizhzhia, Ukraine

ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА АНГІОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ПЕРВИННОЇ ВІДКРИТОКУТОВОЇ ГЛАУКОМИ

Diagnostic capabilities of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography in the diagnosis of primary open-angle glaucoma

Реферат

Мета дослідження. Визначення характерних змін шару нервових волокон (ШНВ), гангліонарного комплексу (ГК) та мікроциркуляторного русла сітківки у хворих на первинну відкритокутову глаукому (ПВКГ) за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) та оптичної когерентної томографії ангіографії (ОКТА).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 20 осіб (11 жіночої, 9 чоловічої статі). Пацієнти були розподілені на 2 групи. В першу групу увійшло 10 клінічно здорових осіб, в другу групу – 10 хворих на ПВКГ. Всім пацієнтам проведено стандарте офтальмологічне обстеження, ОКТ/ОКТА дослідження ШНВ, ГК та мікроциркуляторного русла сітківки.

Результати. В ході дослідження визначено характерні зміни у хворих на ПВКГ. Встановлено, що товщина ШНВ та щільність судинних сплеть (ЩСС) сітківки зменшуються при розвитку глаукомної оптикопатії. В порівнянні з групою здорових осіб у хворих на ПВКГ показник товщини ШНВ у нижньо-скроневому секторі перипапільярної зони було зменшено на 44,04% ($p < 0,01$), щільність поверхневого судинного сплетіння зменшена на 16,3%, глибокого – на 12,5% ($p < 0,01$). Периметр фовеолярної

Abstract

Purpose of the study. To assess the features of the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion complex (GC) and the microcirculatory bed of the retina in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA).

Materials and methods. The study involved 20 people (11 females, 9 males). Patients were divided into 2 groups. The first group included 10 clinically healthy individuals, the second group – 10 patients with POAG. All patients underwent standard ophthalmic examination, OCT/OCTA examination of the RNFL, GC and retinal microcirculatory bed.

Results. The study identified the most sensitive indicators to the progression of the glaucoma process. It was found that the RNFL thickness and the density of the retinal vascular progressively decrease with the development of glaucoma opticopathy. Compared with the group of healthy individuals in patients with POAG, the RNFL thickness in the lower temporal sector of the peripapillary zone was reduced by 44,04% ($p < 0,01$). Compared with healthy individuals, the density of the superficial vascular plexus decreased by 16,3%, deep – by 12,5% ($p < 0,01$).

аваскулярної зони (ФАЗ) у хворих на глаукому збільшено за 31,01%, площа ФАЗ збільшена у 1,6 рази ($p < 0,01$).

Висновки. ОКТ та ОКТА є ефективними методами оцінки стану ГК, ШНВ та мікроциркуляторного русла сітківки, що дозволяють проводити діагностику та неінвазивний моніторинг хворих на ПБКГ.

Ключові слова: оптична когерентна томографія, ангиографія, гангліонарний комплекс, первинна відкритокутова глаукома, щільність судин сітківки, фовеолярна аваскулярна зона, капілярне перипапілярне сплетіння.

The perimeter of the foveolar avascular zone in patients with glaucoma increased by 31,01%, the area of the foveolar avascular zone increased 1,6 times ($p < 0,01$).

Conclusions. OCT and OCTA are effective methods for assessing the state of GC, RNFL and microcirculatory bed of the retina, which allow for non-invasive monitoring and evaluation of these indicators in patients with POAG.

Keywords: optical coherence tomography, angiography, ganglion complex, primary open-angle glaucoma, retinal vessel density, foveolar avascular zone, capillary peripapillary plexus.

ВСТУП

Оптична когерентна томографія (ОКТ) та оптична когерентна томографія ангиографія (ОКТА) – являють собою неінвазивні, точні, безпечні для пацієнта методики дослідження стану переднього та заднього сегменту ока. Ці методики, продемонстрували свою ефективність при найрізноматніших захворюваннях очей, зокрема при первинній відкритокутовій глаукомі (ПБКГ). Це тяжке, інвалідизуюче, невинно прогресуюче захворювання посідає друге місце у світі серед причин сліпоти [1]. Оскільки функціональні зміни, здебільшого слідкують за структурними змінами органа зору, виправданим є використання ОКТ та ОКТА для ранньої діагностики доклінічних форм глаукоми [2].

На сьогоднішній день, виділяють два основних механізми розвитку глаукомної оптикопатії – механічний та судинний [3]. Механічна теорія, пояснює апоптоз порушенням аксонального транспорту гангліозних клітин сітківки (ГКС), через ремодуляцію решітчастої пластинки, внаслідок підвищення внутрішньочного тиску (ВОТ) [4]. Решітчаста пластинка стає тоншою та деформується, зростає відношення екскавації до диску зорового нерву (ДЗН), ускладнюється аксоплазматичний транспорт зорового нерву, що закінчується апоптозом ГКС [5]. Проте ця теорія неспроможна пояснити як прогресування глаукоми в осіб з нормальними значеннями ВОТ, так і відсутність оптикопатії в осіб з високими показниками ВОТ [6]. Судинна теорія пояснює апоптоз ГКС зниженням очного кровотоку та перфузії зорового нерву [7]. Гіперперфузія та втрата судинної ауторегуляції призводять до ішемії та окисного стресу [8].

Діагностичні можливості ОКТ та ОКТА охоплюють широкий спектр структур, що змінюються відповідно до обох теорій розвитку глаукоми. Товщина шару нервових волокон (ШНВ) диску зорового нерва (ДЗН) та гангліонарного комплексу (ГК) сітківки, щільність капілярного перипапілярного сплетіння, щільність глибокого та поверхневого судинних сплетіння,

параметри ДЗН та фовеолярної аваскулярної зони (ФАЗ) заслуговують пильного та детального вивчення, як у нормі так і у випадку глаукомного процесу. Визначення характерних для ПБКГ змін цих структур, пошук послідовностей та патернів їх ремодуляції, мають розширити та підвищити ефективність ранньої діагностики та оцінки прогресії ПБКГ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення характерних змін шару нервових волокон, гангліонарного комплексу та мікроциркуляторного русла сітківки у хворих на первинну відкритокутову глаукому за допомогою оптичної когерентної томографії та оптичної когерентної томографії ангиографії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 20 осіб (11 жіночої, 9 чоловічої статі). Відповідно з метою та завданнями дослідження пацієнти були розподілені на 2 групи. В першу групу увійшло 10 клінічно здорових осіб, в другу групу – 10 хворих на первинну відкритокутову глаукому. Середній вік обстежених ($M \pm SD$) становив ($57,9 \pm 11,3$) (діапазон від 36 до 70). Критеріями включення у дослідження були вік від 36 до 70 років, відсутність на даний момент і раніше будь яких офтальмологічних захворювань окрім ПБКГ та аномалій рефракції у діапазоні від мінус 3,0 дптр до 2,0 дптр, що піддаються повній корекції, відсутність супутніх загальних захворювань, що можуть впливати на стан судинного русла сітківки (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет і т. і.). Критеріями виключення були наявність низької якості зображення ОКТ та ОКТА (оцінка якості скану (SQ) нижче 7 балів) через непрозорість середовищ або мимовільні рухи очей.

ОКТ та ОКТА зображення мікроциркуляторного русла сітківки були отримані за допомогою системи AngioVue OCT-A (RTVue XR OCT Avanti, Optovue, Inc., Fremont, CA), що використовує алгоритм ангиографії з розділенням спектра і

декореляції амплітуди (split-spectrum amplitude decorrelation angiography – SSADA). Дослідження проводилось в умовах штучного затемнення кімнати без використання засобів для мідріазу зіниці.

Кожне сканування підлягало автоматичній обробці програмою корекції руху DualTrac, що поєднує стеження за рухом очей під час сканування та запатентовані алгоритми післяобробки отриманих сканів, та перевірки на правильність автоматичної сегментації шарів сітківки шляхом прокрутки курсора по всім В-сканам сканованої ділянки. У разі наявності помилок сегментації виконувалась їх мануальна корекція.

Кількісний аналіз виконувався за допомогою протоколу AngioAnalytics. За даними ОКТА проводилась оцінка окремо поверхневого та глибокого сплетінь сітківки, капілярного сплетіння перипапілярної зони та ФАЗ за допомогою автоматичної опції «Density» та «FAZ» з використанням рапорту параметрів цілого зображення.

ОКТ зображення ДЗН та оцінка ШНВ проводилась у режимі ONH з діаметром кола 4,5 мм. Оцінка ГКК проводилась у режимі GCC з площею скану 6 мм x 6 мм.

Всі дослідження проведено з дотриманням умов Гельсінкської конвенції. Так само отримано позитивне рішення локального етичного комітету. Усі учасники дослідження добровільно підписали інформовану згоду.

Для статистичного аналізу результатів використовувався пакет програм Statistica 10.0 («Statsoft», США). Дані описової статистики представлено у вигляді середньої арифметичної і стандартного відхилення ($M \pm SD$), статистична значимість оцінювалась за допомогою t-тесту (статистично значущими вважались відмінності при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження товщини ГК сітківки, фокальних та глобальних втрат гангліонарних клітин приведено у таблиці 1.

Середня товщина ГК в першій групі, достовірно вища на 29,87% ($p = 0,00$), також як вищі показники товщини ГК у верхньому і нижньому секторах на 28,03% і 30,22% відповідно, ніж у другій групі (рис. 1). Показники ж фокальних втрат та глобальних втрат, у другій групі достовірно вищі ніж у групі здорових людей ($p = 0,00$). Зменшення товщини ГК та збільшення фокальних та глобальних втрат у другій групі, вказують на загибель аксонів гангліонарних клітин сітківки та характеризують розвинену нейродегенерацію [9].

Нижче приведено данні товщини ШНВ та щільності судинних сплетінь ДЗН (табл. 2).

Таблиця 1

Показники товщини ГК сітківки, фокальних та глобальних втрат гангліонарних клітин, товщини ШНВ

Показник, ($M \pm SD$)	1 група	2 група	p
Середня товщина ГК, мкм	100,05 ± 4,03	77,61 ± 9,46	0,00
ГК верхній сектор, мкм	99,40 ± 4,69	77,94 ± 11,31	0,00
ГК нижній сектор, мкм	100,70 ± 3,96	77,33 ± 9,22	0,00
Фокальні втрати ГК, %	0,15 ± 0,13	6,04 ± 4,28	0,00
Глобальні втрати ГК, %	0,92 ± 1,43	17,64 ± 8,98	0,00

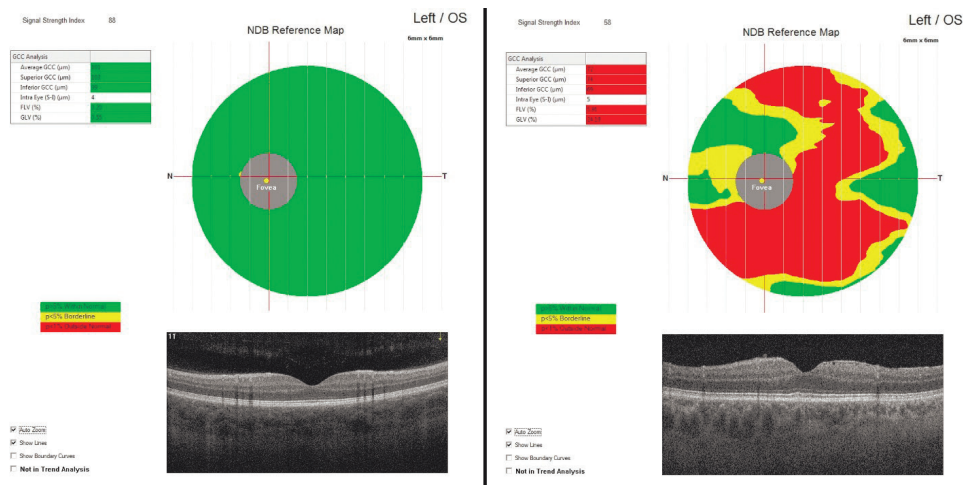


Рис. 1. Різниця у стані ГК між здоровим оком (зліва) та оком хворого на ПВКГ (зправа)

Товщина ШНВ, ЩСС ДЗН, параметри ДЗН

Показники	1 група	2 група	p
Товщина шару нервових волокон (M ± SD), мкм			
Середня товщина	103,80 ± 6,45	75,50 ± 10,58	0,00
Перипапілярно	111,16 ± 8,39	76,38 ± 16,15	0,00
Верхньої половини	112,40 ± 8,47	74,61 ± 16,10	0,00
Нижньої половини	108,45 ± 10,25	75,28 ± 13,99	0,00
Назально-верхній сектор	105,65 ± 16,40	75,89 ± 15,10	0,000002
Назально-нижній сектор	85,75 ± 11,73	67,17 ± 11,58	0,00002
Нижньо-назальний сектор	122,85 ± 24,78	88,89 ± 25,06	0,000169
Нижньо-скроневи́й сектор	153,10 ± 17,92	85,67 ± 33,36	0,00
Скронево-нижній сектор	75,80 ± 11,99	58,56 ± 10,65	0,000042
Скронево-верхній сектор	74,70 ± 13,29	60,06 ± 13,27	0,001689
Верхньо-скроневи́й сектор	132,45 ± 16,24	77,39 ± 31,95	0,00
Верхньо-назальний сектор	142,05 ± 18,58	82,39 ± 24,36	0,00
Щільність судинних сплетінь ДЗН (M ± SD), %			
Всього зображення	49,19 ± 1,74	39,77 ± 7,25	0,000006
Всередині диску	53,38 ± 3,44	46,81 ± 10,83	0,018763
Перипапілярно	50,73 ± 2,14	41,15 ± 8,36	0,000041
Верхня половина	51,14 ± 1,88	41,34 ± 9,64	0,000148
Нижня половина	50,32 ± 2,72	40,95 ± 7,38	0,000018
Назально-верхній сектор	47,72 ± 3,15	39,85 ± 7,56	0,00031
Назально-нижній сектор	46,83 ± 4,08	39,68 ± 5,30	0,000164
Нижньо-назальний сектор	46,79 ± 4,30	38,85 ± 7,72	0,000785
Нижньо-скроневи́й	56,14 ± 4,43	41,31 ± 14,04	0,000154
Скронево-нижній сектор	77,18 ± 103,88	44,52 ± 9,19	0,269616
Скронево-верхній сектор	53,49 ± 3,36	48,75 ± 10,58	0,076356
Верхньо-скроневи́й сектор	55,35 ± 3,37	37,65 ± 16,11	0,000058
Верхньо-назальний сектор	49,56 ± 3,12	38,33 ± 11,21	0,000242
Параметри ДЗН, (M ± SD)			
Співвідношення площі екскавації до площі диску	0,30 ± 0,17	0,64 ± 0,19	0,000001
Вертикальне співвідношення	0,46 ± 0,23	0,81 ± 0,14	0,000003
Горизонтальне співвідношення	0,55 ± 0,26	0,83 ± 0,15	0,000331
Площа обідку	1,32 ± 0,36	0,74 ± 0,44	0,000052
Площа диску	1,89 ± 0,26	1,97 ± 0,32	0,403402
Об'єм екскавації	0,13 ± 0,14	0,47 ± 0,29	0,000037

У пацієнтів другої групи спостерігається зниження показників товщини ШНВ у всіх секторах. Перипапілярна товщина ШНВ у другій групі на 31,29% нижча ніж у групі здорових людей (p = 0,00). У групі хворих на глаукому, знижено показники у назально-верхньому секторі на 28,17% (p < 0,05), назально-нижньому на 21,67% (p < 0,05), нижньо-назальному на 27,64% (p = 0,000169), скронево-нижньому на 27,74% (p < 0,05), скронево-верхньому на 19,6% (p = 0,001689), у верхньо-скронево та верхньо-назальному секторах на 41,57% (p = 0,00) та 42,00% (p = 0,00) відповідно. Звертає на себе

увагу зниження товщини ШНВ у другій групі у нижньо-скронево секторі, що становить 44,04% проти першої групи (p = 0,00). За даними літератури, саме в цьому секторі найчастіше відбувається значне зменшення товщини ШНВ і спостерігається найменша схильність до покращення [10]. Donald L. В. та колеги провели аналіз товщини ШНВ у різних секторах ДЗН у 63 пацієнтів з глаукомою з різними ступенями вираженості візуальних дефектів. При проведенні ROC-аналізу, найбільші показники площі під кривою (0,959) були отримані у нижньо-скронево секторі [11]. Подібні результати

отримали Christopher K. L. та колеги провівши аналіз товщини ШНВ у 27 здорових осіб, 21 особи з підозрою на глаукому та у 41 людини з діагнозом глаукоми. Проведений ROC-аналіз даних ОКТ виявив найвищий показник площі від кривою (0,909) у нижньо-скроневому секторі [12]. Також варто зауважити, що нервові волокна у темпоральних секторах, які відповідають папілломакулярному пучку, зберігаються найкраще. Це узгоджується зі спостереженням, що пацієнти з глаукомою зберігають центральний зір до пізніх стадій захворювання [13]. Нижче, на рисунку 2, для покращення сприйняття даних, графічно зображено товщину ШНВ відносно до анатомо-топографічних секторів ДЗН, у першій і другій групі.

Тенденція до зниження показників у другій групі зберігається і в результатах виміру ЩСС навколо ДЗН (рис. 4). Відмічається достовірне зниження цих показників у всіх досліджуваних секторах, окрім скронево-нижнього ($p = 0,269616$) і скронево-верхнього сектору ($p = 0,076356$). ЩСС у назально-верхньому секторі знижено на 16,49% ($p = 0,00031$), назально-нижньому на 15,27% ($p = 0,000164$), нижньо-назальному на 16,97% ($p = 0,000785$), нижньо-скронево-

на 26,47% ($p = 0,000154$), у верхньо-скронево-му та верхньо-назальному секторах ЩСС менша на 31,98% ($p < 0,05$), та 22,66% ($p = 0,000242$) відповідно. Як і у випадку товщини ШНВ, найбільша тенденція до втрати ЩСС спостерігається у нижніх та верхніх секторах ДЗН. Особливої уваги заслуговує зменшення щільності перипапільярного сплетіння у другій групі на 18,88% в порівнянні з першою групою ($p < 0,05$), зміни в якому є важливим прогностичним та діагностичним критерієм глаукомного процесу [14]. Графічне зображення ЩСС перипапільярної зони зображено на рисунку 3.

Зниження відношення ширини нейроретинального обідку до площі ДЗН у другій групі проти першої групи, а також збільшення об'єму екскавації ДЗН, вказує на ремоделювання решітчастої пластинки. Це, в свою чергу, впливає на аксони гангліонарних клітин сітківки, шляхом їх стиснення, і призводить до характерних для глаукоми змін [15].

Стан щільності поверхневого та глибокого судинного сплетіння сітківки, параметри ФАЗ наведено у таблиці 3.

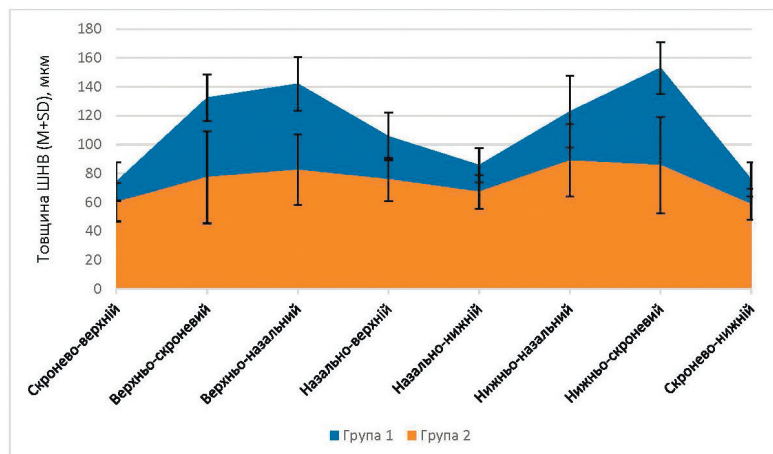


Рис. 2. Графічне зображення товщини ШНВ відносно до анатомо-топографічних секторів ДЗН

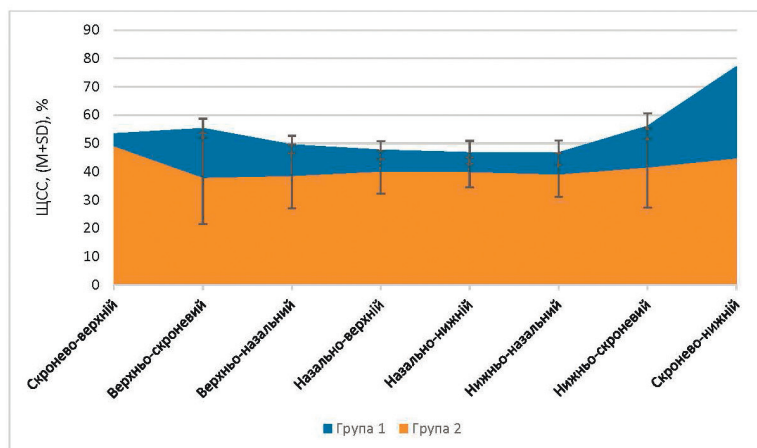


Рис. 3. Графічне зображення ЩСС у відношенні до анатомо-топографічних секторів перипапільярної зони

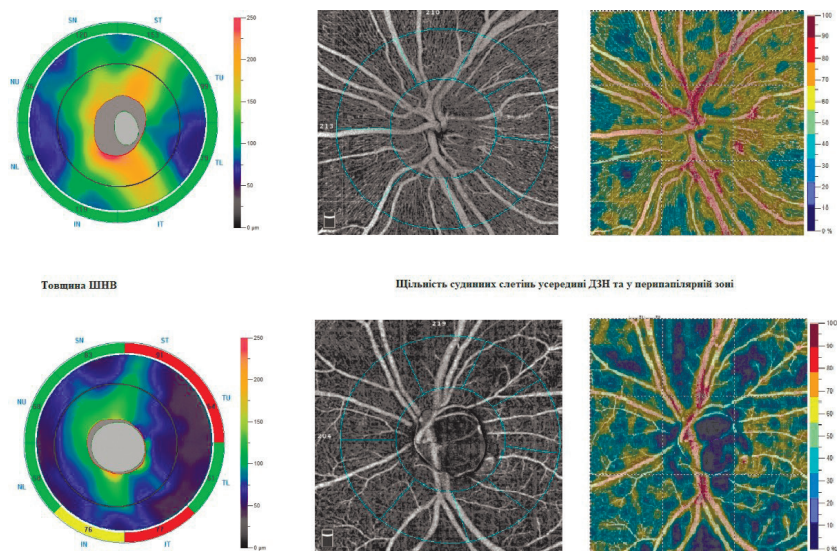


Рис. 4. Приклад різниці у товщині ШНВ та ЩСС усередині ДЗН та перипапільярній зоні між здоровим оком (згори) та оком хворого на ПВКГ (знизу)

При дослідженні щільності поверхневого судинного сплетіння у зоні 6 мм x 6 мм було визначено зменшення показників кровотоку у другій групі в порівнянні з першою на 16,36% ($p < 0,05$) на всьому скані, і окремо на 34,09% ($p = 0,000263$) у фовеа, на 10,44% у парафовеа ($p = 0,001943$) та на 16,92% у перифовеа ($p < 0,05$) (рис. 5). Та ж тенденція до зменшення щільності кровотоку зберіглась і в глибокому судинному сплетінні: 12,5% на всьому зображенні ($p = 0,001486$), 26,64% у фовеа ($p = 0,00$), 7,18% у парафовеа ($p = 0,00628$), і на 13,4% у перифовеа ($p = 0,001326$). На фоні глаукомного процесу найбільше зменшилися показники щільності поверхневого судинного сплетіння, що підтверджує раніше проведені дослідження [16, 17].

Нами була відмічена залежність між щільністю поверхневого судинного сплетіння та се-

редньою товщиною ГК, як у групі здорових осіб ($r = 0,49583$, $p = 0,03$) так і у хворих на ПВКГ ($r = 0,634651$, $p = 0,02$). Окремої уваги слід приділити різниці у параметрах ФАЗ. Збільшення площі ФАЗ при дегенеративних патологіях сітківки було доведено в попередніх дослідженнях [18]. Периметр ФАЗ у другій групі виявився більшим на 31,01% ($p < 0,05$) ніж у першій групі, також у хворих на глаукому відмічається збільшення площі ФАЗ у 1,6 рази ($p < 0,05$) ніж у групі здорових людей. Зниження показників кровотоку у поверхневому судинному сплетінні і збільшення ФАЗ і раніше були відмічені при розвиненій глаукомній оптикопатії [19].

Це дослідження має деякі обмеження. Розмір вибірки досліджуваних є невеликим, тому необхідні більш ретельні дослідження у більших когортах.

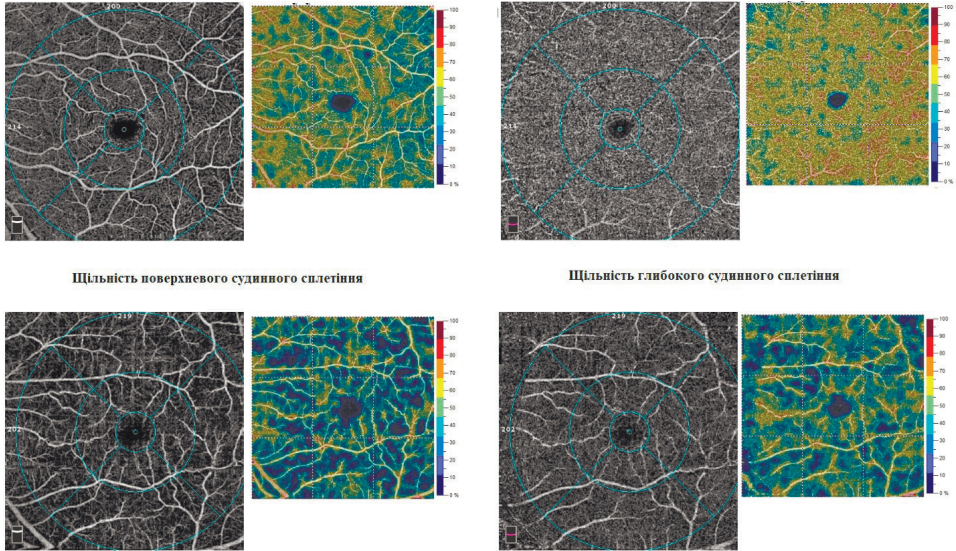


Рис. 5. Приклад порівняння щільності поверхневого та глибокого судинного сплетіння між здоровим оком (згори) та оком хворого на глаукому (знизу)

Показники щільності поверхневого та глибокого судинних сплетінь сітківки та параметри ФАЗ

Показники	Група 1	Група 2	p
Щільність поверхневого судинного сплетіння (M ± SD), %			
Усього зображення	51,35 ± 2,73	42,95 ± 5,64	0,000004
Верхньої половини	51,24 ± 2,72	43,37 ± 5,99	0,00002
Нижньої половини	51,49 ± 2,87	42,52 ± 5,67	0,000002
Фовеа	29,45 ± 8,03	19,41 ± 4,14	0,000263
Паравофеа	53,36 ± 3,45	47,79 ± 5,83	0,001943
Парафофеа: верхня половина	53,34 ± 3,14	47,91 ± 5,29	0,000986
Парафофеа: нижня половина	53,38 ± 3,90	47,39 ± 6,52	0,002821
Парафофеа: скроневий сектор	52,91 ± 3,10	46,98 ± 6,39	0,000665
Парафофеа: верхній сектор	54,17 ± 2,59	48,92 ± 5,66	0,001255
Парафофеа: назальний сектор	51,56 ± 7,36	47,78 ± 4,92	0,116118
Парафофеа: нижній сектор	54,73 ± 3,62	47,45 ± 7,28	0,000741
Перифофеа	51,72 ± 3,21	42,97 ± 6,09	0,00001
Перифофеа: верхня половина	51,61 ± 3,26	43,39 ± 6,60	0,000058
Перифофеа: нижня половина	50,75 ± 6,25	52,57 ± 5,89	0,000825
Перифофеа: скроневий сектор	47,81 ± 2,14	40,51 ± 5,95	0,000042
Перифофеа: верхній сектор	51,80 ± 3,28	42,65 ± 6,96	0,000023
Перифофеа: назальний сектор	55,73 ± 4,26	47,66 ± 6,49	0,000189
Перифофеа: нижній сектор	51,88 ± 3,43	41,13 ± 5,79	0,00
Щільність глибокого судинного сплетіння (M ± SD), %			
Усього зображення	54,82 ± 4,39	47,97 ± 6,92	0,001486
Верхньої половини	54,61 ± 4,63	48,17 ± 7,19	0,003735
Нижньої половини	55,05 ± 4,60	47,78 ± 6,77	0,000882
Фовеа	46,69 ± 4,88	34,25 ± 4,86	0,00
Паравофеа	57,49 ± 2,77	53,36 ± 5,30	0,00628
Парафофеа: верхня половина	57,64 ± 2,57	53,90 ± 4,81	0,006725
Парафофеа: нижня половина	57,32 ± 3,12	52,82 ± 6,25	0,009844
Парафофеа: скроневий сектор	58,56 ± 2,64	54,08 ± 6,72	0,011294
Парафофеа: верхній сектор	57,00 ± 3,24	53,50 ± 4,56	0,014837
Парафофеа: назальний сектор	57,37 ± 2,78	54,08 ± 5,24	0,024857
Парафофеа: нижній сектор	57,04 ± 3,57	51,81 ± 6,48	0,005423
Перифофеа	56,58 ± 4,51	49,00 ± 7,86	0,001326
Перифофеа: верхня половина	56,41 ± 4,67	49,08 ± 8,43	0,003057
Перифофеа: нижня половина	56,75 ± 4,73	48,90 ± 7,47	0,000815
Перифофеа: скроневий сектор	58,15 ± 4,23	50,82 ± 8,47	0,002883
Перифофеа: верхній сектор	55,65 ± 5,21	48,02 ± 8,62	0,003364
Перифофеа: назальний сектор	56,25 ± 4,48	49,78 ± 7,59	0,00424
Перифофеа: нижній сектор	56,29 ± 5,40	47,35 ± 7,67	0,000435
Фовеолярна аваскулярна зона, мм ²	0,17 ± 0,06	0,28 ± 0,08	0,000064
Фовеолярна аваскулярна зона периметр, мм	1,58 ± 0,28	2,07 ± 0,31	0,000049

ВИСНОВКИ

1. ОКТ та ОКТА є ефективними методами оцінки стану ГК, ШНВ та мікроциркуляторного русла сітківки, що дозволяють проводити неін-

вазивний моніторинг та оцінку перерахованих показників у хворих на ПВКГ.

2. Встановлено, що товщина ШНВ та ЩСС сітківки прогресивно зменшуються по мірі розвитку глаукомної оптикопатії. У порівнянні

зі здоровими особами перипапільна товщина ШНВ у хворих на ПБКГ була зменшена на 31,29% ($p = 0,00$), щільність поверхневого судинного сплетіння зменшена на 16,3% ($p < 0,05$), глибокого – на 12,5% ($p = 0,001486$).

3. Найбільше зниження товщини ШНВ помічено у нижньо-скроневого секторі ДЗН. В порівнянні із здоровими особами у хворих на ПБКГ показник було зменшено на 44,04% ($p = 0,00$).

REFERENCES

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull World Health Organ. 2004; 82 (11): 887–888.
2. Aghsaei Fard M, Ritch R. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. Ann Transl Med. 2020; 8 (18): doi: 10.21037/atm-20-2828.
3. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 1994; 39 (1): 23–42.
4. Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A et al. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 1994; 78 (8): 643–8.
5. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM et al. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 1983; 95 (5): 673–91.
6. Varma R, Wang D, Wu C et al. Four-year incidence of open-angle glaucoma and ocular hypertension: the Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol. 2012; 154 (2): 315–325.e1.
7. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. Surv Ophthalmol. 1994; 38 Suppl: S3–6.
8. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – relevance for glaucoma. Exp Eye Res. 2011; 93 (2): 141–55.
9. Scuderi G, Fragiotta S, Scuderi L et al. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? Eye Brain. 2020; 12: 33–44. doi:10.2147/EB.S226319.
10. Leung CKS, Chan WM, Chong KKL et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, I: correlation analysis in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46 (9): 3214–20.
11. Budenz DL, Michael A, Chang RT et al. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. Ophthalmology. 2005; 112 (1): 3–9.
12. Leung CKS, Chan WM, Chong KKL et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, I: correlation analysis in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46 (9): 3214–20.
13. Leung CKS, Cheung CYL, Weinreb RN et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Progression in Glaucoma: A Study on Optical Coherence Tomography Guided Progression Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51 (1): 217–22.
14. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv Ophthalmol. 2007; 52 Suppl. 2: S144–54.
15. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. Prog Retin Eye Res. 2000; 19 (3): 297–321.
16. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH et al. Optical coherence tomography angiography in glaucoma. J Glaucoma. 2020; 29 (4): 312.
17. Lutsenko NS, Rudycheva OA, Isakova OA et al. Morphological and hemodynamic features of the macular area in patients with primary open-angle glaucoma. Oftalmolohiia. 2018; 1 (08): 114–115.
18. Lutsenko NS, Rudycheva OA, Isakova OA, et al. Assessing OCTA changes in morphology and structure of retinal microvascular bed in patients with exudative AMD. J.ophthalmol.(Ukraine). 2019; 2: 7–13.
19. Philip S, Najafi A, Tantraworasin A et al. Macula Vessel Density and Foveal Avascular Zone Parameters in Exfoliation Glaucoma Compared to Primary Open-Angle Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019; 60 (4): 1244–53.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.4](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.4)**З. В. Лашкул, В. В. Чемирисов, В. Л. Курочка, Н. Я. Мотовиця, Ю. Ю. Сізинцова***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***Z. V. Lashkul, V. V. Chemirysov, V. L. Kurochka, N. Ya. Motovitsa, Yu. Yu. Sizintsova***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

АСПЕКТИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЗА ОРГАНІЗАЦІЄЮ ТА ПРОВЕДЕННЯМ ЕКСПЕРТИЗИ ТИМЧАСОВОЇ НЕПРАЦЕЗДАТНОСТІ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Aspects of quality control over the organization and examination of temporary disability at the current stage

Реферат

Мета дослідження. Висвітлення проблеми і формування рекомендацій щодо контролю якості за організацією та проведенням експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному етапі.

Матеріали, методи та результати дослідження. З метою висвітлення проблем щодо правової оцінки експертизи якості організації та проведення експертизи тимчасової на сучасному рівні, нами проаналізовані нормативні документи прийняті на рівні КМУ, МОЗ України, встановлені прогалини та надані рекомендації щодо прийняття наказів МОЗ України, внесення змін в нормативні документи з питань організації контролю якості на рівні закладів охорони здоров'я.

Висновки. При здійсненні заходів контролю якості за організацією та проведенням експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному етапі особливу увагу слід приділити розробці більш детальніших і конкретних законодавчих документів з висвітленням функціональних обов'язків, прав і відповідальності працівників ЗОЗ, а також внутрішніх наказів, що регламентують порядок провадження експертизи тимчасової непрацездатності (ЕТН) і всі складові її діяльності, у т. ч. наявність квартального та річного звітів, аналіз захворюваності з тимчасовою втратою працездатності із зазначенням конкретних заходів, спрямованих на її зниження, тощо. Зміни нормативної правової бази зовнішнього відомчого та міжвідомчого контролю

Abstract

Purpose of the study. Coverage of the problem and formation of recommendations for quality control over the organization and conduct of examination of temporary disability at the present stage.

Materials and methods of research. In order to highlight the problems of legal assessment of the quality of the organization and conduct an interim examination at the current level, we analyzed the regulations adopted at the level of the Cabinet of Ministers, the Ministry of Health of Ukraine, identified gaps and recommendations for adopting orders of the Ministry of Health of Ukraine. quality at the level of health care institutions

Conclusions. When implementing quality control measures for the organization and examination of temporary disability at the present stage, special attention should be paid to the development of more detailed and specific legislative documents highlighting the functional responsibilities, rights and responsibilities of health care workers, as well as internal orders governing the examination of temporary disability. disability (ETN) and all components of its activities, including the availability of quarterly and annual reports, analysis of morbidity with temporary disability, indicating specific measures to reduce it, etc. Changes in the regulatory framework of external departmental and interagency control over the implementation of ETN dictate the need to adjust already established organizational forms of control at the level of relevant control structures, as well as

за здійсненням ЕТН диктують необхідність коригування вже сформованих організаційних форм контролю на рівні відповідних контролюючих структур, а також посилення внутрішнього відомчого контролю за організацією ЕТН у закладах охорони здоров'я, з метою приведення її у відповідність до нових вимог на сучасному етапі.

Ключові слова: Експертиза тимчасової непрацездатності, лікарсько-консультативна комісія, нормативно-правові акти, законодавство України.

strengthening internal departmental control over the organization of ETN in health care facilities. requirements at the present stage.

Keywords: Examination of temporary incapacity for work, medical-consultative commission, normative-legal acts, legislation of Ukraine.

ВСТУП

Якість в охороні здоров'я – це складна система, в основу якої покладено сукупність принципів, що характеризують ефективність, економічність, адекватність, своєчасність, доцільність, достатність процесів щодо охорони здоров'я населення (пацієнтів) на рівні науково-технічних досягнень в сучасний період. Під якістю слід розуміти оцінку медичного обслуговування та її ефективність стосовно певного випадку захворювання з урахуванням запобігання ризику його подальшого розвитку. За рекомендаціями ВООЗ, при взаємодії лікаря і пацієнта потрібно враховувати 4 компоненти якості медичної допомоги: кваліфікація лікаря, оптимальне використання ресурсів, ризик для пацієнта, задоволеність пацієнта отриманою допомогою. При цьому оцінка якості медичної допомоги проводиться по відношенню: до конкретного пацієнта; до групи пацієнтів визначених одним нозологічним захворюванням, класом захворювання чи станом; до конкретного лікаря, структурного підрозділу та закладу охорони здоров'я в цілому (ЗОЗ) [1].

З метою забезпечення контролю якості медичної допомоги головним лікарем закладу охорони здоров'я розробляється та затверджується на рівні ЗОЗ безперервна система контролю якості медичної допомоги, яка затверджується наказом по закладу охорони здоров'я. В закладі охорони здоров'я, наказом головного лікаря створюється комісія з забезпечення якості медичної допомоги. Мета комісії полягає в тому, щоб розробити дієву програму систематичного підвищення якості медичної допомоги на основі поглибленого аналізу прийнятих для оцінки показників, окремих помилок та упущень, нещасних випадків, скарг пацієнтів, пропозицій лікарів і медичних сестер, літературних даних. Відповідальним в ЗОЗ за роботу по забезпеченню якості медичної допомоги являється заступник головного лікаря з медичної роботи (медичний директор). На рівні структурного підрозділу ЗОЗ роботу по забезпеченню якості медичної допомоги в цілому організовує завідувач відділенням.

Контроль якості медичної допомоги є важливою складовою комплексного процесу забезпечення якості медичної допомоги пацієнтам на всіх етапах та рівнях її надання [1].

Зростання числа претензій до діяльності медичних закладів щодо забезпечення такого важливого напрямку в роботі, як експертиза тимчасової непрацездатності (ЕТН), викликає необхідність посилення контролю за її організацією та проведенням. При цьому будь-які контролюючі заходи мають базуватися на чітко сформованій нормативній правовій базі.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Висвітлення проблеми і формування рекомендацій щодо контролю якості за організацією та проведенням експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою висвітлення проблем щодо правової оцінки експертизи якості організації та проведення експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному рівні, нами проаналізовані нормативні документи прийняті на рівні КМУ, МОЗ України, встановлені прогалини та надані рекомендації щодо прийняття наказів МОЗ України, внесення змін в нормативні документи з питань організації контролю якості на рівні закладів охорони здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Почнемо з коригувань, які були внесені до постанови КМУ України від 25 березня 2015 року № 267 (в редакції постанови КМУ функціонування електронної системи охорони здоров'я, затвердженого постановою КМ України від 25 квітня 2018 року № 411; Порядку організації ведення Електронного реєстру листків непрацездатності та надання інформації з нього, затвердженого постановою КМ України від 17 квітня 2019 року № 328 (в редакції постанови КМ України від

31 березня 2021 р. № 323); постанови КМУ від 31 березня 2021 року № 323 «Про внесення змін та визнання такими, що втратили чинність, деяких актів КМ України»; Порядку ведення Реєстру медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, затвердженого наказом МОЗ України від 18 вересня 2020 р. № 2136, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 30 вересня 2020 р. за № 952/35235, з метою запровадження ведення медичних висновків про тимчасову непрацездатність в Реєстрі медичних висновків в електронній системі охорони здоров'я, а також здійснення перевірок Фондом соціального страхування України обґрунтованості видачі та продовження листків непрацездатності застрахованим особам на підставі інформації з електронного реєстру листків непрацездатності [2].

Відповідно до внесених змін, МОЗ України затвердив наказ МОЗ України від 01.06.2021 року за № 1066 (далі – Наказ № 1066), зареєстрований в Міністерстві юстиції України 02 червня 2021 року за № 728/36350 «Деякі питання формування медичних висновків про тимчасову непрацездатність та проведення їхньої перевірки», згідно якого необхідно здійснювати контроль за проведенням експертизи тимчасової непрацездатності в частині визначення ступеня та строку тимчасової втрати працездатності та дотриманням правил видачі документів, що засвідчують тимчасову непрацездатність громадян у ЛПЗ, незалежно від їхньої організаційно-правової форми [2].

Отже, контроль за проведенням експертизи тимчасової непрацездатності в теперішній час покладено на Фонд соціального страхування України, згідно «Порядку здійснення Фондом соціального страхування України перевірок обґрунтованості видачі та продовження листків непрацездатності».

В той же час, відповідно до статей 7, 14, 14–1, 22 Основ законодавства України про охорону здоров'я, підпункту 6.5 підпункту 6 пункту 4 Положення про МОЗ України, затвердженого Указом Президента України від 13 квітня 2011 року № 467, з метою ефективного управління якістю медичної допомоги та забезпечення підвищення рівня контролю за якістю медичної допомоги затверджено «Порядок контролю якості медичної допомоги» наказом МОЗ України від 28.09.2012 р. № 752. Цей Порядок розроблено з метою впровадження та організації роботи щодо управління якістю медичної допомоги і спрямований на забезпечення одержання пацієнтами медичної допомоги належної якості. А також, наказ МОЗ України від 05.02.2016 р. № 69 «Про організацію клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування» затвердив «Положення про клініко-експертну комісію Міністерства охорони здоров'я України» [3].

Згідно п. 5 наказу МОЗ України від 28.09.2012 р. № 752, «внутрішній контроль якості надання медичної допомоги (включно і експертиза тимчасової непрацездатності) здійснюється керівництвом закладів охорони здоров'я та/або медичними радами закладів охорони здоров'я в межах повноважень, визначених законодавством, зокрема шляхом контролю за кваліфікацією лікарів, молодших спеціалістів з медичною освітою та професіоналів з вищою немедичною освітою, які працюють у закладі охорони здоров'я [3]. В п. 8 цього наказу також вказано, що контроль якості наданої медичної допомоги проводиться у випадках смерті пацієнтів, первинного виходу на інвалідність осіб працездатного віку, розбіжності встановлених діагнозів, недотримання закладами охорони здоров'я стандартів медичної допомоги (медичних стандартів), клінічних протоколів, табелів матеріально-технічного оснащення, а також у випадках, що супроводжувалися скаргами пацієнтів та/або близьких осіб, які доглядають за пацієнтами, шляхом клініко-експертної оцінки якості та обсягів медичної допомоги [3].

В наказі МОЗ України від 05.02.2016 р. № 69 «Про організацію клініко-експертної оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування» розділ І п.1 говорить про клініко-експертну комісію (КЕК) МОЗ України, яка є консультативно-дорадчим органом, діючим на постійній (без виїзду на місце конкретного випадку) або тимчасовій основі (у разі виїзду на місце конкретного випадку), що утворюється для колегіального розгляду звернень фізичних та юридичних осіб, правоохоронних органів щодо клініко-експертних питань профілактики, діагностики, медичного лікування, реабілітації, оцінки якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування за конкретними випадками у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування, а також фізичних осіб-підприємців, що провадять господарську діяльність у сфері охорони здоров'я у відповідній адміністративно-територіальній одиниці України [4].

Крім того, у розділі II п. 1 вказується, що основним завданням КЕК МОЗУ є проведення експертної оцінки запитуваної КЕК документації, яка передбачає клініко-експертну оцінку якості надання медичної допомоги та медичного обслуговування шляхом експертизи первинної облікової документації, клінічних питань профілактики, діагностики, медичного лікування та реабілітації, наявності відповідної кваліфікації спеціалістів за напрямом надання медичної допомоги та медичного обслуговування відповідно до вимог клінічних протоколів надання медичної допомоги, нормативно-правових актів у сфері охорони здоров'я [4].

В наказі МОЗ України від 01.06.2021 р. № 1066 п. 2 вказано, що керівникам закладів

охорони здоров'я незалежно від форми власності, та фізичним особам-підприємцям, які отримали ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики: 1) при визначенні тимчасової непрацездатності застосовувати «Порядок організації експертизи тимчасової втрати працездатності», 2) забезпечити неухильне виконання цього «Порядку» при його застосуванні [2].

У Положенні про роботу лікарсько-консультативної комісії (ЛКК), яке має бути затверджено керівником будь-якої медичної організації, необхідно вказувати функції ЛКК, які визначаються у т. ч. особливостями роботи медичного закладу та населення, яке він обслуговує, а також обсягом діяльності. Типового положення про роботу ЛКК, яке б беззастережно підходило для будь-якого ЗОЗ, не існує. Одним із основних напрямків діяльності ЛКК повинно бути проведення і контроль якості експертизи тимчасової непрацездатності.

В розділі II п. 1 в абзаці 3 цього наказу говориться, що лікуючий лікар представляє пацієнта ЛКК у складних випадках, якщо непрацездатність пацієнта триває 30 і більше днів, для вирішення питання про направлення такого пацієнта на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) на огляд або консультацію, а у випадку наявності ознак стійкої втрати працездатності – незалежно від тривалості хвороби, відповідно до Положення про медико-соціальну експертизу, затвердженого постановою КМ України від 03.12.2009 р. № 1317.

Нормативним правовим актом, що регламентує діяльність ЛКК у галузі експертизи тимчасової непрацездатності, є наказ МОЗ України від 09.04.2008 р. № 189 «Про затвердження порядку організації експертизи тимчасової втрати працездатності» із змінами від 01.06.2021 р. № 1066 розділ III [5].

На сучасному етапі функції ЛКК вказані у розділі III «Лікарсько-консультативна комісія закладу охорони здоров'я»:

1. При лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності, які мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики, утворюються ЛКК.

2. ЛКК у своїй діяльності керується стандартами медичних технологій лікувально-діагностичного процесу та протоколами надання медичної допомоги за спеціальностями, іншими законодавчими та нормативно-правовими актами.

3. До основних завдань ЛКК належить:

1) видача документів, що засвідчують тимчасову непрацездатність особи, відповідно до вимог пункту 4 розділу IV цього Порядку;

2) здійснення направлення хворих на огляд та обстеження до МСЕК для встановлення інвалідності;

3) надання до МСЕК документів хворого, направлено на огляд та обстеження;

4) вжиття заходів щодо перевірки та усунення недоліків у суб'єкта господарювання, що були виявлені Фондом соціального страхування України за результатом перевірки обґрунтованості медичних висновків про тимчасову непрацездатність (у разі звернення керівника суб'єкта господарювання).

У разі виявлення порушень щодо таких медичних висновків про тимчасову непрацездатність ЛКК вносить на своє засідання питання щодо обґрунтованості формування такого медичного висновку про тимчасову непрацездатність.

Здійснює аналіз якості наданих медичних послуг у межах відповідного випадку тимчасової непрацездатності:

– період, на який сформовано медичний висновок;

– обґрунтування потреби формування нового медичного висновку в разі продовження лікування в амбулаторних умовах після стаціонарного лікування;

– своєчасність направлення хворого до стаціонару при наявності медичних показань з урахуванням профілю захворювання;

– правильність оформлення медичної первинно-облікової документації;

– правильність відбору при направленні хворих до санаторно-курортних закладів, реабілітаційних центрів та реабілітаційних відділень санаторно-курортних і спеціалізованих закладів охорони здоров'я;

– якість надання медичної допомоги;

– якість ефективності спостереження, оздоровлення хворих, які часто та тривало хворіють;

– внесення відміток про порушення пацієнтом режиму лікування до медичного висновку про тимчасову непрацездатність;

– роботу лікуючого лікаря з вивчення і профілактики захворюваності та інвалідності;

5) надає керівнику суб'єкта господарювання за результатами вжиття заходів, визначених у підпункті 4 пункту 3 розділу II цього порядку, аналіз якості експертизи тимчасової непрацездатності, пропозиції щодо відповідності фахівців займаним посадам, кваліфікаційним категоріям, про накладання дисциплінарних стягнень та передачу справ у слідчі органи;

6) участь у встановленому порядку у засіданнях МСЕК [5].

У той же час, незважаючи на коригування наказу МОЗ України № 189, не було розроблено та затверджено нормативний документ, який би наказував проведення і контроль якості експертизи тимчасової непрацездатності за участю ЛКК. Не визначені форми взаємодії ЛПЗ і Фонду соціального страхування України, такі як:

– обмін інформацією з питань, що становлять взаємний інтерес;

– проведення спільних заходів з питань ЕТН: взаємні консультації, тематичні семінари, перевірки ЛПЗ тощо;

– підготовка спільних документів щодо здійснення контролю за дотриманням порядку видачі листків непрацездатності.

При здійсненні контролю за порядком видачі листків непрацездатності до ЛПЗ висуваються такі вимоги:

– щодо ведення медичної документації;

– проведення медичного огляду пацієнта та запис даних про стан його здоров'я в медичній карті амбулаторного (стаціонарного) хворого, що обґрунтовує необхідність тимчасового звільнення від роботи;

– направлення на консультацію до фахівців, на госпіталізацію, визначення потреби та термінів тимчасового чи постійного переведення за станом здоров'я на іншу роботу, направлення громадянина в установленому порядку на медико-соціальну експертизу;

– дотримання порядку видачі та продовження листків непрацездатності;

– дотримання законних прав громадян під час виробництва ЕТН.

Таким чином, цей нормативний документ вста-

новив би новий порядок здійснення контролю за проведенням ЕТН.

ВИСНОВКИ

При здійсненні заходів контролю якості за організацією та проведенням експертизи тимчасової непрацездатності на сучасному етапі особливу увагу слід приділити розробці більш детальніших і конкретних законодавчих документів з висвітленням функціональних обов'язків, прав і відповідальність працівників ЗОЗ, а також внутрішніх наказів, що регламентують порядок провадження ЕТН і всі складові її діяльності, у т. ч. наявність квартального та річного звітів, аналіз захворюваності з тимчасовою втратою працездатності із зазначенням конкретних заходів, спрямованих на її зниження, тощо.

Зміни нормативної правової бази зовнішнього відомчого та міжвідомчого контролю за здійсненням ЕТН диктують необхідність коригування вже сформованих організаційних форм контролю на рівні відповідних контролюючих структур, а також посилення внутрішнього відомчого контролю за організацією ЕТН у ЗОЗ, з метою приведення її у відповідність до нових вимог, що пред'являються порядком організації ЕТН в ЗОЗ.

REFERENCES

1. Rogach IM, Slabky GO, Kachala LO, [et al]. Quality control of medical care at the level of the health care institution. Methodical recommendations. Uzhhorod, 2014. 48 p.

2. Some issues of forming medical reports on temporary incapacity for work and conducting their inspection. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 01.06.2021 № 1066.

3. On the procedure for quality control of medical care. Order of the Ministry of Health of

Ukraine dated 2012 September 28, № 752.

4. On the organization of clinical and expert assessment of the quality of medical care and medical care. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 2016.05.02. № 69.

5. On approval of the procedure for organizing the examination of temporary disability. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 2008 April 9, № 189.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.5)

І. М. Фуштей, А. М. Підлубна

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

I. M. Fushtey, A. M. Pidlubna

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ПРИ ГОНАРТРИТІ У ЖІНОК З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

Determination of pro-inflammatory and humoral factors in gonarthrosis in women with hypertension and overweight

Реферат

Мета роботи. Вивчити вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез розвитку ГА у жінок з НМ та АГ задля подальшого підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 198 жінок з ГА та з ГА в поєднанні з ГХ та НМ у віці від 40 до 70 років (в середньому – $62,6 \pm 1,9$ року) з давністю захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки були поділені на три групи. У першу групу (Г1) увійшло 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки з ГА та ГХ, та у третю (Г3) 65 жінок з ГА та ГХ та НМ. Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження. З метою вивчення нейрогуморальних аспектів захворювання проведено імуноферментний аналіз С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин, інтерлейкіна-1бета, інтерлейкіна 6, інтерлейкіна 10 та лептина.

Результати. Виявлено, що поєднання надлишкової маси з перебігом ГА веде до більш значного зростання продукції прозапальних цитокінів у порівнянні з хворими на ГА без супутньої патології ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між підвищенням маси тіла та зростанням рівня прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини.

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the work, to study the influence of pro-inflammatory cytokines and neurohumoral factors of adipose tissue on the pathogenesis of HA in women with NM and hypertension to further improve the effectiveness of treatment of this group of patients.

Materials and methods. We examined 198 women with GA and GA in combination with GC and NM aged 40 to 70 years (average – $62,6 \pm 1,9$ years) with a disease duration of an average of $13,4 \pm 3,8$ years. In order to analyze the impact of comorbid pathology on the underlying disease, all surveyed women were divided into three groups. The first group (G1) included 59 women with symptoms of HA without concomitant pathology, the second (G2) group – 74 women with HA and GC, and the third (G3) 65 women with HA and GC and NM. All patients underwent standard general clinical examination. In order to study the neurohumoral aspects of the disease, enzyme-linked immunosorbent assay of C-reactive protein, tumor necrosis factor, interleukin-1beta, interleukin 6, interleukin 10 and leptin was performed.

Results. It was found that the combination of excess weight with the course of HA leads to a more significant increase in the production of proinflammatory cytokines compared with patients with HA without concomitant pathology ($p < 0,05$). Direct correlations have been established between weight gain and increased levels of proinflammatory cytokines and adipose tissue neurohumoral factors.

Висновки. Поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску, створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції.

Ключові слова: гонартроз, коморбідність, гіпертонічна хвороба, надлишкова маса, прозапальні та нейрогуморальні фактори.

Conclusions. The combination of inflammatory and destructive changes in the joints in HA with weight gain and increased blood pressure, creates conditions for the development of severe immunological disorders in patients and requires pharmacological correction.

Keywords: gonarthrosis, comorbidity, hypertension, overweight, pro-inflammatory and neurohumoral factors.

АКТУАЛЬНІСТЬ

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніше захворювання суглобів, клінічні симптоми якого спостерігаються більше ніж у 20% населення земної кулі. ОА значно погіршує якість життя хворих і є однією з основних причин виникнення тимчасової та стійкої втрати працездатності [1]. Згідно з даними ВООЗ, ОА є причиною непрацездатності щонайменше 10% популяції осіб віком старше 60 років. [2]. На кінець 2008 року, захворюваність на ОА в Україні становила 598,3 на 100 тис. населення, а поширеність – 3426,6 на 100 тис. населення, відповідно [3]. Статистичні показники в Україні значно нижчі світових, але це пов'язано з тим, що населення надто пізно звертається до лікаря – при значному ураженні суглобів, часто в запущених випадках, коли єдиним виходом для пацієнтів є ендопротезування суглобів [2].

Негативний вплив на розвиток ОА має метаболічний синдром (відзначають у 10–20% населення країн Європи, у 25% населення США) [4, 5, 6]. Поєднання надлишкової маси (НМ) та остеоартрозу є одною з актуальних медико-соціальних проблем теперішнього суспільства [7, 8]. Це обумовлено як їх надзвичайно високою поширеністю, так і високою коморбідністю з іншими станами і захворюваннями, які мають істотний вплив на якість життя пацієнтів. Відзначаються певні особливості механізмів розвитку ОА в пацієнтів із НМ та підвищенням артеріального тиску (АГ) [9, 10]. Спостереження показали зв'язок між НМ АГ і розвитком ОА через системне запалення. Встановлено, що підвищення індексу маси тіла $>27 \text{ кг/м}^2$ підвищує ризик ОА на 15%. Крім того, стало відомо, що жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує різноманітні прозапальні медіатори та адипокіни, які призводять до пошкодження хряща у таких пацієнтів. Збільшення маси жирової тканини призводить до акумуляції клітин запалення, особливо макрофагів, які секретують прозапальні цитокіни, такі, як ІЛ-6, ФНП- α та ін.

Через високу соціальну та економічну значущість проблеми ОА та його різновиду гонартриту (ГА), вагомим є пошук нових ефективних методів ранньої діагностики, профілактики та лікування даної патології. Існуючі терапевтичні під-

ходи не в повній мірі враховують вплив НМ та АГ на механізми розвитку ГА, що значно знижує ефективність діагностики і лікування та сприяє взаємообтяженню патологічних процесів [11].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити вплив прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на патогенез розвитку ГА у жінок з НМ та АГ за для подальшого підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

Дизайн дослідження та загальна характеристика контингентів дослідження. На першому етапі дослідження, на базі ревматологічного відділення міської КНП «Міська лікарня № 10» ЗМР (м. Запоріжжя), за умови інформованої згоди, проспективно було обстежено 198 жінок за період 2018–2020 роки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Катамнестичне дослідження другого етапу (2019–2021 роки) було проведено на базі кабінету сімейного лікаря другої амбулаторії КНП «ЦПМСД № 9» ЗМР (м. Запоріжжя).

На першому діагностичному етапі обстежено 198 жінок з ГА та з ГА в поєднанні з ГХ та НМ у віці від 40 до 70 років (в середньому – $62,6 \pm 1,9$ року) з давністю захворювання в середньому $13,4 \pm 3,8$ року. За клінічними формами і переважної локалізації ОА пацієнтів розподілили таким чином: у 89 (44,94%) жінок – поліостеоартроз, у 55,06% – ГА. З них у 82,8% випадків ГА поєднувався з остеохондрозом поперекового, грудного і шийного відділу хребта та у 27,2% – інші суглоби.

Діагноз ГА було встановлено згідно з критеріями МКХ-10, рекомендаціями Асоціації ревматологів України. Діагноз ГХ було верифіковано згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 р. Наявність НМ було встановлено згідно з рекомендаціями ВООЗ (1998). ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м})$$

Якщо ІМТ був у межах 24–30, то діагностували НМ, якщо 30–34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня. Хворі жінки з четвертою рентгенологічною стадією ГА, ГХ третьої стадії, та ожирінням II–III ступеня в дослідження не включалися.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З метою аналізу впливу коморбідної патології на перебіг основного захворювання усі обстежені жінки були поділені на три групи. У першу групу (Г1) увійшло 59 жінок з симптомами ГА без супутньої патології, у другу (Г2) групу – 74 жінки – з ГА та ГХ, та у третю (Г3) 65 жінок з ГА та ГХ та НМ.

Всі пацієнти проходили стандартне загальноклінічне обстеження, що включає фізикальне обстеження, збір анамнезу та проведення інструментальних лабораторних досліджень.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили методом ультразвукового дослідження на апараті «Philips HD11-XE Standard» з використанням лінійного датчика. Згідно з методикою оцінювали кістково-суглобові поверхні та суглобову щілину. В деяких випадках для такого дослідження використовувалися результати КТ або МРТ діагностики, які пацієнти вже мали на момент звернення у клініку.

Імуноферментний аналіз С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин, інтерлейкіна-1бета, інтерлейкіна 6, інтерлейкіна 10, лептина проводився за допомогою імуноферментного аналізатору «Sanraiz TS» 2005.

Зв'язок між клінічними та імуноферментними показниками оцінювали за допомогою кореляційної таблиці Спірмена. Отримані результати оброблені статистично з використанням пакета програм Microsoft Excel і програми «Біостатистика» 7.0.

В усіх групах жінок, хворих на ГА встановлене значне підвищення концентрації в сироватці крові ІЛ-1 у порівнянні з референсними значеннями методики визначення. Так в Г1 концентрація виявилася вищою у 2,7 рази, в Г2 у 3,7 рази, та в Г3 у 4,8 рази. Аналогічне підвищення відбулося і з концентрацією ІЛ-6. В Г1 у 2,5 рази, в Г2 у 3,5 рази, та в Г3 у 3,7 рази. Показники ІЛ-10 були майже не змінними, та в Г1 і Г2 не перевищували нормативний рівень (табл. 1).

При цьому встановлена достовірна (до $p < 0,001$ в Г3) різниця зростання концентрації ІЛ-1 і ІЛ-6, та не значна ІЛ-10. Такі зміни цитокінового профілю пов'язані із розвитком запального процесу у суглобах, адже ІЛ-1 стимулює синтез простагландинів та лейкотрієнів. При ГА ІЛ-1 зумовлює проліферацію фібробластів і синтез колагенази в синовіальних оболонках суглобів, а також провокує підвищення синтезу ІЛ-6 – неспецифічного медіатора, який є основним індуктором реакції гострої фази запалення. Ці інтерлейкіни є первинними медіаторами, які запускають механізм деградації хондроцитів суглобового хряща при ОА [12].

Результати дослідження концентрація С-реактивного протеїну (С-РП), лептину та фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові жінок хворих на ГА досліджуваних груп представлені в таблиці 2.

Таблиця 1

Середні показники рівня цитокінів в сироватці крові обстежених

Показник (референсні значення)	Г1 (n = 59)	Г2 (n = 74)	Г3 (n = 65)
ІЛ-1, пг/мл (до 4,9)	13,27 + 1,01*	18,26 + 0,64**	23,36 + 0,96***
ІЛ-6, пг/мл (до 9,1)	22,12 + 2,47*	29,35 + 1,11**	34,19 + 0,79***
ІЛ-10, пг/мл (до 9,1)	8,53 ± 1,29	7,54 ± 1,61	9,85 ± 2,46

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з індивідуальними значеннями методики

Таблиця 2

Середні показники рівня концентрація С-реактивного протеїну, лептину та фактору некрозу пухлин- α в сироватці крові жінок досліджуваних груп

Показник (референсні значення)	Г1 (n = 59)	Г2 (n = 74)	Г3 (n = 65)
С-РП, мг/л (до 0,4)	5,2 ± 0,21***	8,11 ± 0,48***	20,0 ± 1,0***
Лептин нг/мл (у жінок 50 +; до 23,3)	24,16 ± 0,61	26,12 ± 1,03	74,16 ± 2,85***
ФНП- α пг/мл (до 8,1)	5,62 ± 1,24	7,23 ± 1,42	14,33 ± 1,86*

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з індивідуальними значеннями методики

Нами виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С-РП в усіх групах обстежених. Також цей показник у Г2 та Г3 виявився значно вищим в порівнянні з Г1 ($p < 0,05$). Також

встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями С-РП та показниками ІМТ у жінок з надлишковою масою в Г3, $r = 0,61$ ($p < 0,05$), тобто при появі у жінок з ГА надлиш-

ковою маси, спостерігається значне зростання С-РП у сироватці крові. Слід також зазначити, що визначення рівня С-РП в сироватці крові має більшу діагностичну цінність через тривалий час його напіврозпаду, відсутність коливання рівня протягом доби, а також тривалою стабільністю у пробах під час зберігання. У зв'язку з цим С-РП є більш достовірним маркером запалення, ніж рівень інших прозапальних цитокінів.

Показники лептину у сироватці крові обстежених груп також змінювалися. Якщо у Г1 та Г2 їх підвищення було не достовірним ($p > 0,05$) то в Г3 цей показник був підвищений в 3,2 рази ($p < 0,001$) відносно референсних вікових нормативів для жінок. Це можливо пояснити наступним: лептин – цитокіноподібний гормон, який є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів. Лептин продукується у першу чергу жировою тканиною, а також остеобlastами та хондроцитами, що свідчить про зв'язок між ОЖ і запаленням, яке зумовлене змінами хрящового гомеостазу [13]. Також лептин стимулює підвищений синтез ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , які можуть змінювати функції ендотелію судин, модулювати рівень продукції нейромедіаторів та стимулювати симпатoadреналову систему, що спричиняє АГ при ГА [14]. Таким чином, у хворих на ГА із АГ, НМ відбувається поступове зростання в сироватці крові запальних цитокінів, яке співпадає із збільшенням концентрації лептину.

Як видно з таблиці 2, рівень ФНП- α в хворих на ГА в поєднанні з АГ та НМ був достовірно вищим у порівнянні з референсними значеннями ($p < 0,05$). Проте, в цій групі не було встановлено достовірних відмінностей з Г1 та Г2. Тобто зростання ФНП- α було не значним, але при цьому при оцінці отриманих результатів було отримано прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ФНП- α та ІМТ у жінок з НМ з Г3 ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Отже у обстежених хворих виявлено збільшення продукції ФНП- α у сироватці крові, що супроводжувалося системною запальною відповіддю та призводить до активації ГА у поєднанні з НМ.

Нами, також, досліджена наявність кореляції між ФНП- α та лептином у пацієнток з Г3 і встановлений прямий сильний кореляційний зв'язок: ($r = 0,54$, $p < 0,05$), про що доводить роль системного запалення у хворих на ГА у поєднанні з НМ.

Таким чином, встановлено, що збільшення маси тіла жінок хворих на ГА приводить до підвищення рівня інтерлейкінів, С-РП, ФНП- α та лептину в крові, що в свою чергу посилює деструктивні процеси у хрящовій тканині ура-

жених колінних суглобів. Механізми деградації суглобового хряща, обумовлений впливом лептину на хондроцити, що спричиняє підвищення синтезу ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- α як медіаторів запально-деструктивних процесів у хрящовій тканині суглобів при ГА. В свою чергу хондроцити, які здатні самостійно синтезувати лептин, розпочинають його створення при усіх видах уражень хрящової тканини, що пояснює зростання показників лептину і у сироватці крові у жінок з ГА без НМ.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення показників та механізмів впливу прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини на розвиток ГА у жінок з НМ та АГ підтверджені патогенетичні цілі та встановлені можливості для підвищення ефективності лікування даного контингенту хворих.

2. Виявлено, що поєднання надлишкової маси з перебігом ГА веде до більш значного зростання продукції прозапальних цитокінів у порівнянні з хворими на ГА без супутньої патології ($p < 0,05$). Встановлені прямі кореляційні зв'язки між підвищенням маси тіла та зростанням рівня прозапальних цитокінів та нейрогуморальних факторів жирової тканини.

3. Підтверджено, що первинні імунологічні порушення в організмі жінок хворих на ГА, що поєднується з АГ та НМ полягають у дії лептину як ключового фактора метаболізму хондроцитів та синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), які змінюють метаболізм ендотелію судин спричиняють активацію симпатoadреналової системи, спричиняючи підвищення артеріального тиску і подальше руйнування хрящової тканини уражених суглобів.

4. Поєднання запально-деструктивних змін у суглобах при ГА із підвищенням маси тіла та зростанням артеріального тиску, створює умови для розвитку важких імунологічних порушень в організмі хворих та потребує фармакологічної корекції.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні динаміки клінічних проявів гонартриту, внутрішньосерцевої гемодинаміки, артеріального тиску, прозапальних цитокінів, нейрогуморальних факторів жирової тканини під впливом комплексної терапії з включенням нестероїдних протизапальних засобів у поєднанні з антигіпертензивними препаратами та створені оптимізованих програми лікування гонартриту у жінок з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла.

REFERENCES

1. Golovach IYu. The role of symptom-modifying and structural-modifying drugs in 30

the treatment of osteoarthritis: the place of non-saponifying phytosterols. Trauma. 2015; 1: 15–21.

2. Babak OYa, Kravchenko NA, Vinogradova SV Correction of insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Ukrainian Therapeutic Journal. 2008; 3: 4–6.
3. IV Guzhevsky, SI Gerasimenko, AA Magomedov [etc.] On the question of local treatment of some types of primary gonarthrosis in adults. Ukr. magazine clinical and laboratory medicine. 2009; (4) 1: 70–74.
4. Dmitriev AL Disorders of metabolism in cartilage and bone tissue in hypokinesia and degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system. Journal of Grodno State Medical University. 2010; 3 (31): 20–23.
5. Leontieva FS, DV Morozenko, KV Makolinets Biochemical markers in the diagnosis of osteoarthritis. International Medical Journal. 2013; 2: 76–78.
6. Luchikhina EL Prediction and long-term maintenance of low disease activity against the background of therapy with genetically engineered biological drugs in rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2014; 2: 55–59.
7. Aleksenko EYu, AV Govorin Evaluation of inflammatory markers and oxidative stress indicators in patients with osteoarthritis in combination with hypertension Siberian Medical Journal. 2011; (26); 1: 54–58.
8. Bereznyakov IG, IV Korzh Osteoarthritis, arterial hypertension and obesity: the problem of comorbidity. International Medical Journal. 2012; 4: 78–81.
9. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S [et al.]. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. BMJ. 2011; 342p.
10. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J. Orthop. Surg. Res. 2011; 6 (30): 30–36.
11. Henrotin Y. Advances in the treatment of osteoarthritis and role of chondroitin sulphate – a review. Ther. Adv. Musculoskeletal Dis. 2010; 2 (6): 335–348.
12. du Souich P, García AG, Vergés J [et al.]. Immunomodulatory and anti inflammatory effects of chondroitin sulphate. J. Cell. Mol. Med. 2009; 13 (8a): 1451–1463.
13. Lago R, Gomez R, Lago F [et al.]. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. Cell. Immunol. 2008; 252 (1–2): 139–145.
14. Wang X, Hunter D, Xu J [et al.]. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23: 1: 22–30.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.6](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.6)**В. В. Новак**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**V. V. Novak**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВИКОРИСТАННЯ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ У ХВОРИХ НА ПІОГЕННІ АБСЦЕСИ ПЕЧІНКИ

The use of procalcitonin in patients with pyogenic liver abscesses

Реферат

В роботі проаналізовані результати лікування 79 хворих з піогенними абсцесами печінки (АП). Сепсис діагностований у 10 (16,1%) хворих. Для діагностики сепсису використовувався рівень прокальцитоніну (ПКТ). Тривалість антибактеріальної терапії (АБТ) базувалася на визначенні ПКТ та на основі клінічного стану пацієнта. Рішення про призначення або утримання від АБТ повинно бути переглянуте протягом слідуєчих 6–24 годин на основі клінічного стану пацієнта і рівня ПКТ. Ці значення повинні також братися до уваги в процесі прийняття рішень щодо тривалості АБТ, а також клінічного перебігу хвороби. Летальних наслідків при лікуванні АП не було.

Мета дослідження. З'ясувати діагностичну та прогностичну значимість прокальцитоніну у хворих на піогенні абсцеси печінки.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати лікування 79 хворих з піогенними абсцесами печінки. Середній вік пацієнтів склав $48,4 \pm 4,7$ років, при чому переважали чоловіки (62,9%). Критерієм включення було наявність піогенних абсцесів печінки, критеріями виключення – холангіогенні та специфічні абсцеси. Основну групу склали 44 пацієнта, які отримували комплексну консервативну терапію, що враховувала антибактеріальне лікування, тривалість якої визначалася за допомогою визначення рівню ПКТ. Пацієнти контрольної групи (35 хворих) не відрізнялися від основної за віком, статтю, супутньою патологією, тяжкістю захворювання та результатами мікробіологічного дослідження, але отримували загальноприйнятту АБТ.

Результати. Проведення адекватної комбінованої антибіотикотерапії хворим на АП

Abstract

The results of treatment of 79 patients with pyogenic liver abscesses (AP) were analyzed. Sepsis was diagnosed in 10 (16,1%) patients. Procalcitonin (PCT) levels were used to diagnose sepsis. The duration of antibacterial therapy (ABT) was based on the determination of PCT and the patient's clinical condition. The decision to prescribe or abstain from ABT should be reviewed within the next 6–24 hours based on the patient's clinical condition and PCT level. These values should also be taken into account in the decision-making process regarding the duration of ABT, as well as the clinical course of the disease. There were no fatalities in the treatment of AP.

Purpose of the study. To determine the diagnostic and prognostic significance of procalcitonin in patients with pyogenic liver abscesses.

Materials and methods. The results of treatment of 79 patients with pyogenic liver abscesses were analyzed. The mean age of patients was $48,4 \pm 4,7$ years, with men predominating (62,9%). The inclusion criterion was the presence of pyogenic liver abscesses, the exclusion criteria were cholangiogenic and specific abscesses. The main group consisted of 44 patients who received comprehensive conservative therapy, taking into account antibacterial treatment, the duration of which was determined by determining the level of PCT. Patients in the control group (35 patients) did not differ from the main in age, sex, comorbidities, severity of the disease and the results of microbiological examination, but received conventional ABT.

Results. Carrying out adequate combined antibiotic therapy in patients with AP by determining PCT, along with surgery, reduced the recovery time of patients: 2–3 days normalization

за допомогою визначення ПКТ, поряд з оперативним втручанням, дозволило скоротити терміни одужання пацієнтів: на 2–3 доби відбувалася нормалізація температури тіла ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$) та лейкоцитарної формули ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$) пацієнтів основної групи у порівнянні з пацієнтами контрольної.

Висновок. Проведення АБТ за допомогою визначення рівню ПКТ сприяло вірогідному скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі на 3 доби ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

Ключові слова: прокальцитонін, абсцеси печінки.

of body temperature ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$) and leukocyte formula ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$) patients of the main group compared with control patients

Conclusion. Conducting ABT by determining the level of PCT contributed to a probable reduction in the length of stay in the hospital for 3 days ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

Keywords: procalcitonin, liver abscess.

ВСТУП

Абсцес печінки (АП) – це обмежене скупчення гною в паренхімі печінки з вогнищем літичного розплавлення тканини в центрі, що виникає внаслідок інвазії мікрофлори або паразитів. АП є важким поліетіологічним захворюванням, частота якого в загальному хірургічному стаціонарі має чітку тенденцію до збільшення. Щорічно серед хворих з хірургічною патологією гепатобіліарної зони госпіталізується від 0,5 до 2–3% пацієнтів з гнійниками печінки [1, 9, 11].

Розвиток АП супроводжується високим ризиком виникнення важких ускладнень (перитоніт, сепсис). Інфекція поширюється прямим шляхом (відкрита травма), гематогенним і через жовчні ходи. За даними більшості дослідників, летальність при мікробних абсцесах висока (2–3,2%) і досягає 20–22% при множинних ураженнях [2, 5, 6].

Ідеальний маркер бактеріальної інфекції повинен не тільки давати можливість проводити ранню діагностику, а й надавати інформацію про перебіг і прогноз захворювання [4, 10].

Під біомаркерами розуміють молекулярні субстанції або фізіологічні параметри, зміна рівня яких вказує на розвиток певного патологічного процесу і/або його тяжкість.

З позицій максимальної клінічної користі були сформульовані такі вимоги до «ідеального» біомаркеру системних бактеріальних інфекцій і сепсису: висока чутливість і специфічність. Концентрація в біологічних середовищах повинна відрізнятися від запалення неінфекційного генезу; доступність; швидке отримання результату; кореляція з тяжкістю стану і результатом; збіг динаміки вмісту з клінічною реакцією на проведену терапію [3, 7].

На сьогоднішній день найбільш добре вивченим і досить широкоживаним у клінічній практиці є прокальцитонін (ПКТ). Концентрація ПКТ в сироватці крові в нормі незначна – (менше 0,1 нг/мл). Однак, при запаленні, що індукується бактеріями, спостерігається підвищення його

вмісту в крові в діапазоні від 1 нг/мл до 1000 нг/мл і вище [8, 12].

Крім прогностичної значимості серед інших переваг ПКТ слід звернути увагу на можливість помітного скорочення тривалості антибактеріальної терапії (АБТ) за оцінкою його динаміки на відміну до традиційних клініко-лабораторних параметрів.

Одне з головних переваг ПКТ перед іншими маркерами складається в його ранньому і високоспецифічному збільшенні у відповідь на важкі системні бактеріальні інфекції і сепсис. Тому при розвитку сепсису можна спостерігати збільшення рівнів ПКТ через 3–6 годин після розвитку інфекції [13].

Попередній аналіз економічної ефективності застосування ПКТ в діагностиці показав, що систематичне використання ПКТ для діагностики і контролю системних бактеріальних інфекцій і сепсису може сприяти зменшенню використання антибіотиків, таким чином скорочуючи час перебування в блоці інтенсивної терапії та знижуючи його вартість в розрахунку на одного пацієнта [14]. Рекомендується припинити антибактеріальну терапію при падінні ПКТ до рівнів від 0,1 до 0,25 нг/мл.

Рішення про призначення або утримання від АБТ повинно бути переглянуте протягом наступних 6–24 годин на основі клінічного стану пацієнта і рівня ПКТ. Ці значення повинні також братися до уваги в процесі прийняття рішень щодо тривалості АБТ, а також клінічного перебігу хвороби.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати діагностичну та прогностичну значимість прокальцитоніну у хворих на піогенні абсцеси печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовані результати лікування 79 хворих з піогенними абсцесами печінки. Середній

вік пацієнтів склав $48,4 \pm 4,7$ років, при чому переважали чоловіки (62,9%). Критерієм включення було наявність піогенних абсцесів печінки, критеріями виключення – холангіогенні та специфічні абсцеси.

У нас в клініці для визначення тяжкості захворювання та тривалості проведення АБТ ми використовували рівень прокальцитоніну (ПКТ). При визначенні рівня ПКТ ми керувалися такими положеннями: ПКТ є самостійним прозапальним агентом, який відображає інтенсивність запалення та підвищує хемоатракцію лейкоцитів. У нормі дійсні рівні ПКТ існуючими методами достовірно не визначається, так як нижній кордон виміру є $0,1$ нг/мл.

У хворих з I–II стадіями АП рівень ПКТ підвищувався не значно – $0,3$ – $1,5$ нг/мл, що ми спостерігали у досліджуваних нами хворих.

«Сіра зона» – рівні ПКТ від $0,5$ до $2,0$ нг/мл свідчили про те, що діагноз сепсис із впевненістю встановити не можливо. Ця обставина спостерігалася нами у 2 хворих. У цих випадках ми керувалися, перш за все, клінічними проявами захворювання, а дослідження ПКТ повторювали через добу.

В інших 12 пацієнтів рівень ПКТ знаходився в межах 2 – 10 нг/мл, а іноді сягав 116 нг/мл, так як інших причин для підвищення рівня ПКТ ми не знаходили – діагноз сепсису не підлягав сумніву.

Визначення показників прокальцитоніну у сировотці крові дає можливість оцінити прогресування і генералізацію процесу та є чутливим тестом на ефективність проведеного лікування. У динаміці дослідження рівень ПКТ у них залишався високим протягом 2 тижнів і лише при стабілізації загального стану та при клінічному одужанні він нормалізувався.

Ефективність антибактеріальної терапії оцінювали по клінічним даним та поліпшенню лабораторних показників (нормалізація температури тіла і лейкоцитарної формули).

Температури тіла у хворих основної групи нормалізувалася на 3–4 добу після початку лікування, у хворих групи порівняння гіпертермія спостерігалася вірогідно довше – до 5–6 доби ($t = 5,66176$; $P < 0,000001$).

Зміни в лейкоцитарній формулі теж вірогідно швидше приходили до норми у пацієнтів основної групи на 4–5 добу від початку стаціонарного лікування, у порівнянні з контрольною – на 5–6 добу ($t = 8,56860$; $P < 0,000001$).

Тривалість АБТ у хворих основної групи складала 5–7 діб, тоді як в контрольній групі – 8–10 діб.

Крім вище зазначених показників, також оцінювали тривалість стаціонарного лікування хворих на піогенні АП. Середній ліжко-день основної групи пацієнтів був статистично коротший ніж у групі порівняння і складав $16,15 \pm 0,53$ діб проти $19,20 \pm 0,54$ ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$) в контрольній.

ВИСНОВКИ

1. Проведення адекватної комбінованої АБТ хворим на АП за розробленими алгоритмами, дозволило скоротити терміни одужання пацієнтів та сприяло вірогідному скороченню тривалості перебування хворих у стаціонарі на 3 доби ($t = 3,95561$; $P = 0,000116$).

2. Визначення показників прокальцитоніну у сировотці крові дає можливість оцінити прогресування процесу та є чутливим тестом на терміни проведення АБТ, а також на ефективність проведеного лікування.

REFERENCES

1. Boyko VV, Tyicschenko OV, Smachilo RM, [ta in.]. Likuvannya abscessiv pechinki Oryiginal'ni doslidzhennya. 2018; 2: 10–15.
2. Bushlanov PS, Merzlikin PV, Semichev YeM [i dr.] Sovremennyye tendentsii v lechenii abstsessov pecheni Vestnik khirurgii im. 2018; 6: 87–90.
3. Polyakova AS, Bakradze DM, Ivanov AV [i dr.] Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya urovnya prokal'tsitonina v praktike infektsionista Voprosy sovremennoy pediatrii. 2017; 16: 334–341.
4. Klishin AA, Kosul'nikov SO, Kutovoy AB, [i dr.] Opyt lecheniya abstsessov pecheni. Klinicheskaya meditsina. 2018; 2: 59–62.
5. Polyatsko KH. Hostri bakterial'ni abstsesy pechinky: osoblyvosti diahnozyky ta likuvannya Shpytal'na khirurgiya. 2016; 1: 79–81.
6. Shapryns'kyu VO, Makarov VM, Kamins'kyu OA. Abstsesy pechinky: diahnozyka ta pidkhody do likuvannya Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya. 2019; 2: 8–10.
7. Agarwal R, Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. Clin Infect Dis. .2011; 53 (4): 379–387.
8. De Jong A JA, van Oers [et al.] Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 7: 1–9.
9. Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Tomono K. Liver abscess caused by Gram-negative spiral bacilli. J.M.M. Case Rep. 2018; 8: 5 (7).
10. Ontanilla G, Herrera JM, Alcivar JM, [et al.]

Liver abscess due to *Klebsiella pneumoniae* and its relation to colon lesions Rev. Esp. Enferm. Dig. 2015; 107 (1): 51–52.

11. dos SM, Otto HS. Lunardelli and Ribeiro-Junior Marcelo AF. Pyogenic liver abscess: Diagnostic and therapeutic management Arq Bras Cir Dig. 2016; 29 (3): 194–197.

12. Chen YH, Li YH, Lin YJ [et al.] Prognostic Factors and Visual Outcomes of Pyogenic Liver Abscess-Related Endogenous *Klebsiella pneumoniae* Endophthalmitis: A 20-year

retrospective review Sci Rep. 2019; 9 (1): 1071.

13. Zhang J, Du Z, Bi J J [et al.]. The impact of previous abdominal surgery on clinical characteristics and prognosis of pyogenic liver abscess: A 10-year retrospective study of 392 patients .Medicine (Baltimore). 2018 ; 97 (39).

14. Milcent K, [et al.] Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants JAMA Pediatr. 2016; 170 (1): 62–69.

Стаття надійшла до редакції 19.02.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.7)

О. С. Алипова¹, О. М. Доценко², С. Я. Доценко²

¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

²ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету
Запоріжжя, Україна

O. E. Alypova¹, O. M. Dotsenko², S. Ya. Dotsenko²

¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

²NMMC «University Clinic» of Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМУ ВИКОРИСТАННІ УДАРНО-ХВИЛЬОВОЇ ТА ВИСОКОТОНОВОЇ НІТОР-ТЕРАПІЇ

Efficiency of pain syndrome treatment in patients
with musculoskeletal pathology in complex use
of shock-wave and high tone power therapy

Реферат

Мета дослідження. Болі є основною скаргою пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату, лікування якої фармакологічними методами має значні побічні ефекти. Тому, немедикаментозне лікування, особливо фізіотерапію, все частіше розглядають як варіант лікування першої лінії. Нами проведена оцінка ефективності лікування больового синдрому у хворих з патологією опорно-рухової системи при комбінованому застосуванні методів ударно-хвильової (УХТ) та високотонкової НіТОР фізіотерапії.

Матеріали та методи. Обстежено 72 хворих середнього віку $57,6 \pm 0,8$ років, із дегенеративно-дистрофічними ураженнями хребта шийного та поперекового відділів, яким проведений курс УХТ з 5–6 процедур та проміжком між сеансами 3–7 днів, одночасно з курсом НіТОР-терапії тривалістю 8–10 процедур (3–5 сеансів на тиждень). Оцінка ефективності комплексної фізіотерапії проводилась за даними візуально-аналогової шкалою ВАШ та опитувальника SF-36.

Abstract

Purpose of the study. Pain is the main complaint of patients with musculoskeletal pathology, the treatment of which by pharmacological methods has significant side effects. Therefore, non-drug treatment, especially physiotherapy, is increasingly being considered as a first-line treatment option. We evaluated the effectiveness of treatment of pain syndrome in complex use of Shock Wave (SW) and High-Tone Power (HiToP) physiotherapy in patients with musculoskeletal pathology.

Materials and methods. We examined 72 patients (mean age $57,6 \pm 0,8$ years) with musculoskeletal pathology. The course of SW on the affected area is up to 5–6 procedures with an interval between sessions of 3–7 days. The duration of HiToP therapy ranged from 8 to 10 procedures (3–5 sessions per week). Evaluation of the effectiveness of combined physiotherapy was performed according to the Visual-Analog Scale (VAS) and Short Form Health Survey questionnaire (SF-36).

Результати. Після курсу комбінованої УХТ та HiToP фізіотерапії всіх хворих із патологією опорно-рухової системи відмічали позитивну динаміку з боку больового синдрому. При цьому, за даними візуально-аналогової шкали ВАШ спостерігалось суттєве зменшення інтенсивності болю у середньому на 35,8% ($p < 0,05$) порівняно з вихідним рівнем до лікування. Досягнуто вірогідне підвищення якості життя хворих (опитувальник SF-36) за шкалами як фізичного, так і психічного функціонування.

Висновок. Комбіноване застосування фізичних методів УХТ та високотонавої HiToP фізіотерапії позитивно впливає на больовий синдром та якість життя у 91,7% хворих з патологією опорно-рухової системи.

Ключові слова: кістково-м'язовий апарат, больовий синдром, якість життя, HiToP-терапія, ударно-хвильова терапія.

Results. After a course of combined SW and HiToP physiotherapy all patients with musculoskeletal pathology showed positive dynamics in the pain syndrome. At the same time, according to the visual-analog scale of VAS, there was a significant decrease in pain intensity by an average of 35,8% ($p < 0,05$) compared to baseline before treatment. A probable improvement in the quality of life of patients (SF-36 questionnaire) on the scales of both physical and mental functioning was achieved.

Conclusion. The combined use of SW and HiToP physiotherapy has a positive effect on pain and quality of life in 91,7% of patients with pathology of the musculoskeletal system.

Keywords: musculoskeletal system, pain syndrome, quality of life, HiToP therapy, shock wave therapy.

ВСТУП

Больовий синдром (БС) при захворюваннях опорно-рухової системи (ОРС) суттєво погіршує якість життя і є найпоширенішою причиною інвалідності хворих у всьому світі. Програма лікування патології ОРС складається з нефармакологічних та фармакологічних методів, однак останні, які включають нестероїдні протизапальні препарати, мають значні побічні ефекти, перш за все, з боку шлунково-кишкового тракту [1]. Це змусило лікарів розглядати нефармакологічні методи лікування, в першу чергу фізичні, як варіант першої лінії лікування. В той же час, ефекти доступних на сьогодні нефармакологічних методів лікування, зокрема комбінації фізичних чинників, ще недостатньо вивчені [2]. Отже, існує нагальна потреба в покращенні ефективності терапії скелетно-м'язового болю при захворюваннях опорно-рухової системи, зокрема, з позицій фізичної та реабілітаційної медицини [3].

Використання ударно-хвильової стимуляції уражених тканин опорно-рухової системи стало зростаючою сферою досліджень за останні два десятиліття. Застосування сфокусованих ударних хвиль або прямих механічних впливів у вигляді хвиль тиску показало добрі або відмінні результати в порівнянні з фармакологічними чи хірургічними методами, з тією перевагою, що неінвазивні процедури мали мінімальні побічні ефекти. Клінічний ефект радіальної ударно-хвильової терапії (УХТ) у зниженні інтенсивності скелетно-м'язового больового синдрому пов'язується із покращанням місцевого кровообігу, із розпушенням больових кісткових дегенеративних виростів, ділянок кальцифікації, фіброзних вогнищ, з послідовним розсмоктуванням їх фрагментів [4].

Окрім цього, в останні роки з'явився новий підхід до зменшення скелетно-м'язового болю, пов'язаний з використанням високотонавої (HiToP – High Tone Power) терапії, вплив якої реалізується через стимулювання нервів та м'язів з підвищенням інтенсивності клітинного метаболізму [5, 6]. При HiToP терапії є можливість лікувального впливу на патологічне вогнище як безпосередньо, так і на метаболізм оточуючих кістково-м'язових тканин. Енергія, яка надходить в організм, породжує резонанс внутрішньоклітинних хвиль в тканинних структурах, що приводить до активації клітин та стимуляції відновлення їх життєдіяльності [5].

У той же час, ефективність комбінованого застосування УХТ та HiToP-терапії у лікуванні м'язово-скелетного болю на даний час вивчена недостатньо.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінка ефективності лікування больового синдрому у хворих з патологією опорно-рухової системи при комбінованому застосуванні методів УХТ та високотонавої HiToP фізіотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 72 хворих (24 чоловіка та 48 жінок; середній вік яких склав $57,6 \pm 0,8$ років, із дегенеративно-дистрофічними ураженнями хребта (ДДУХ) шийного та поперекового відділів, які проходили лікування у відділенні відновлюваного лікування на базі ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Хворі отримували стандартне фармакологічне лікування, що включало нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), до якого був доданий комплекс УХТ та HiToP фізіотерапії.

Процедуру УХТ проводили за допомогою апарату MASTERPULS MP 200 (виробник STORZ MEDICAL, Швейцарія) з акустичними ударно-хвильовими імпульсами з частотою від 1 до 16 Гц та радіальним впливом на больову зону на глибину 35–50 мм. Додатково використовувалася вібростимуляція за технологією V-Actor, коли ударно-хвильова терапія доповнювалася вібрацією із частотою до 35 Герц, що в свою чергу забезпечувало оптимальну регуляцію фізіологічного м'язового тону. Для паравертебрального впливу при ДДУХ застосовували спеціальний аплікатор Spine-Actor. Курс УХТ на зону ураження становив до 5–6 процедур з проміжком між сеансами 3–7 днів, тривалість однієї процедури – максимум до 25 хвилин.

Високотонова (HiToP) терапія проводилася апаратом з мікропроцесорним управлінням GBO HiToP 2touch (виробник GBO, Німеччина) за стандартною методикою, з тривалістю одного сеансу до 30–60 хв, сумарно курс складався з 8–10 процедур (на тиждень 3–5 сеансів).

Оцінку ефективності реабілітаційного лікування проводили за допомогою аналізу динаміки результатів клінічного обстеження хворих, анкетування за шкалами ВАШ – візуально-аналогової шкали, оцінки рівня якості життя за опитувальником SF-36, – перед початком лікування та після проведення останньої фізіотерапевтичної процедури.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на підставі описової статистики та t-порівняльного аналізу отриманих на підставі пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft, USA, номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). Для кількісних параметрів визначались середні рівні показників з оцінкою їх варіабельності та статистичної значущості: для нормального розподілу – середня арифметична (M), середньоквадратичне (стандартне) відхилення, середня похибка середньої величини (m), для даних, що не мають нормального розподілу – медіана (Me), 25 та 75 перцентілі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічних проявів скелетно-м'язового больового синдрому при ДДУХ, характеризувався наявністю цервікокраніалгій, люмбошіалгій. Інтенсивність болю залежала від положення хворого. У 53 хворих (73,6%) біль підсилювався у положенні сидячи. У 37 (51,4%) хворих біль супроводжувався періодичними парестезіями: у 17 (23,6%) відмічались у стегні, в інших 14 (19,4%) – у гомілці, верхніх кінцівках.

В більшості обстежених хворих спостерігався больовий синдром вертеброгенного походження на рівні сегментів L5-S1 та L4-L5, із пальпаторною болью остистих відростків і паравертебральних точок на рівні L4-L5 та

L5-S1 – у 54 (75,0%) пацієнтів, а також наявністю активних тригерних точок у м'язах – у 58 (80,6%).

На початку лікування за шкалою ВАШ у всіх хворих спостерігався больовий синдром середньої інтенсивності і складав $62,6 \pm 1,2$ мм.

Проведене анкетування за опитувальником SF-36 виявило в усіх хворих значне зниження якості життя як за фізичним, так і психологічним компонентами. Так, кількість балів за шкалами фізичного функціонування, загального здоров'я, рольового функціонування становила ($6,9 \pm 0,3$); ($21,3 \pm 0,4$) та ($19,8 \pm 0,2$) відповідно, що було вірогідно нижчим за стандартні показники; бальне значення шкали інтенсивності болю навпаки, значно перевищувало нормативні параметри і склало ($81,6 \pm 0,4$) ($p < 0,001$). На початку курсу лікування більшість пацієнтів у цілому оцінювали стан свого здоров'я як поганий.

Результати дослідження психологічного компонента якості життя хворих з БС до лікування виявили суттєве зниження показників за шкалами психічного здоров'я, життєвої активності, соціального функціонування, рольового функціонування порівняно з нормальними показниками. Так, при анкетуванні за шкалою «Життєва активність» кількість балів становила в середньому ($6,3 \pm 0,1$), що було вірогідно меншим щодо стандартних показників ($p < 0,001$). Наявність хронічного скелетно-м'язового болю у більшості обстежених хворих викликало почуття стомленості і виснаженості і обмежувало їх повсякденну і професійну активність.

Спостерігалось вірогідне зниження показника за шкалою «Рольове функціонування», що обумовлене емоційним станом», середня величина якого складала ($4,9 \pm 1,1$) балів, що достовірно ($p < 0,001$) відрізнялось від нормативного показника. У всіх хворих на тлі БС емоційний стан супроводжувався труднощами в роботі, повсякденному житті, погіршенням результатів роботи тощо. Встановлено також зниження показника якості життя за шкалою «Психічне здоров'я», що становило ($11,1 \pm 0,4$) балів. Аналіз результатів анкетування за шкалою «Соціального функціонування» показав вірогідне зниження даного показника відносно нормативних показників ($6,7 \pm 2,1$; $p < 0,001$).

Хворі відзначали негативний вплив больового синдрому на їх фізичний і емоційний стан, комунікацію у сім'ї й на роботі та соціальне спілкування, участь у соціальних заходах.

Після проведеного курсу лікування із комбінованим застосуванням УХТ та високотонової HiToP-фізіотерапії досягнуто суттєвого зниження інтенсивності болю у всіх пацієнтів. Так, інтенсивність болю за ВАШ у пацієнтів після курсу реабілітації становила ($37,6 \pm 1,5$) мм, достовірно (на 35,8%; $p < 0,001$) зменшуючись порівняно значень даного показника на висхідному рівні. На тлі лікування суттєво (на 28,3%; $p < 0,01$)

зменшилась частота проявів болючості паравертебральних точок і остистих відростків на рівні С3-С7; L5-S1.

Анкетування хворих за опитувальником SF-36 після курсу комплексної реабілітації виявило істотне поліпшення якості життя пацієнтів за фізичним компонентом. Так, більшість пацієнтів значно розширили діапазон як повсякденної активності, так і виконання навантажень: підняття ваги, спортивні тренування та ін.

Відбулася корекція показників за шкалами «Фізичне функціонування», «Рольове функціонування», «Загальне здоров'я», у бік їх збільшення відносно початкового рівня на 45,8; 33,2 та 35,9% відповідно ($p < 0,001$ в усіх випадках). Значення показника «Інтенсивність болю» навпаки, зменшилося на 48,3% ($p < 0,001$), що свідчило про позитивний ефект лікування.

Після завершення курсу відновлювального лікування спостерігалось позитивна динаміка показників психічного здоров'я за опитувальником SF-36.

Так, досягнуто суттєвого збільшення показників за шкалами «Психічне здоров'я», «Рольове функціонування», «Соціальне функціонування», «Життєва активність» – на 28,3; 33,1; 43,5 та 48,2% відповідно ($p < 0,001$ в усіх випадках). Після курсу лікування та суттєвого зменшення проявів больового синдрому пацієнти відчували себе більш енергійними, активними. По завершенні комплексного лікування із застосуванням УХТ та НіТоР фізіотерапії досягнуто вірогідного (на 28,4%; $p < 0,01$) збільшення інтегративного показника «Загальне здоров'я», що свідчить про ефективність використаної схеми терапії.

В цілому у 66 (91,7%) обстежених хворих з патологією опорно-рухової системи досягнуто значного регресу больового синдрому та поліпшення показників якості життя.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження, застосування комбінованої терапії преформованими фізичними факторами, із включенням УХТ та НіТоР терапії в комплексному відновлювальному лікуванні пацієнтів із патологією опорно-рухової системи чинить позитивний коригуючий вплив на клінічні прояви м'язово-скелетного больового синдрому, що дозволяє значно покращити якість життя хворих.

Отримані результати є перспективними для подальшого вивчення і впровадження в клінічну практику.

ВИСНОВКИ

1. В хворих з патологією опорно-рухової системи визначальним клінічним проявом є наявність м'язово-скелетного больового синдрому середньої інтенсивності (за шкалою ВАШ), що асоціюється із значним зниженням якості життя як за фізичним, так і психологічним компонентами здоров'я згідно опитувальника SF-36.

2. Комбіноване застосування УХТ та НіТоР-терапії в комплексному відновлювальному лікуванні пацієнтів із патологією опорно-рухової системи (дегенеративно-дистрофічні ураження хребта) дозволяє суттєво підвищити ефективність терапії за рахунок вірогідного зменшення больового синдрому і покращення якості життя хворих.

REFERENCES

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.
2. Babatunde, OO, Jordan JL, DA Van der Windt et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: a systematic overview of current evidence. *Lancet*. 2017; 390: 1211–59.
3. The European Board of Physical and Rehabilitation Medicine [Internet]. Available from: https://www.euro-prm.org/index.php?option=com_content&view=article&id=7&Itemid=128&lang=en.
4. Efficacy of Extracorporeal Shockwave Therapy on Pain and Function in Myofascial Pain Syndrome of the Trapezius: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2020; 101 (8): 1437–46.
5. Witkoś J, Grzegorz O, Budziosz J, et al Comparison of analgesic effect in patients with chronic low back pain treated with TENS and High Tone Power Therapy Medical Rehabilitation (Med Rehabil). 2017; 21 (4): 11–17.
6. Schaffler-Schaden D, Sassmann R, Johansson T et al. Comparison of high tone therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in chemotherapy-induced polyneuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (19): e20149.

Стаття надійшла до редакції 21.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(52\).2022.8](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(52).2022.8)**А. А. Ковалев**

Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

A. A. Kovalev

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ЭЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Electrochemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic cancer

Реферат

Рак поджелудочной железы (РПЖ) относится к числу злокачественных опухолей с неблагоприятным прогнозом и крайне низкой 5-летней выживаемостью. Локальный рак поджелудочной железы имеют не более 10% больных, у остальных в момент первичного диагноза он является уже системным заболеванием. У большинства больных в течение первых 6 месяцев после резекции и проведения адъювантной терапии наступает рецидив. 95% больных РПЖ нуждаются в проведении паллиативной терапии.

На протяжении 40 лет результаты лечения метастатического РПЖ улучшились незначительно. Монотерапия гемцитабином повысила общую выживаемость до 6 месяцев, комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом, липосомального иринотекана с 5-ФУ или триплет FOLFIRINOX не позволили достигнуть 1-годовой выживаемости.

На сегодняшний день достигнут предел выживаемости больных, а вероятность радикального изменения парадигмы лечения в течение следующих пяти лет очень мала.

Результаты текущих клинических исследований, изучающих влияние новых препаратов при РПЖ, можно ожидать примерно через 8–10 лет, оценочная вероятность успеха составляет около 3%.

Новым методом локальной абляции опухоли, который сочетает внутривенное введение цитостатиков (например, цисплатина или блеомицина) с воздействием на клетки опухоли

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a malignant tumor with a poor prognosis and an extremely low 5-year survival rate. No more than 10% of patients have local cancer of the pancreas; in the rest, at the time of the initial diagnosis, it is already a systemic disease. In most patients, relapse occurs within the first 6 months after resection and adjuvant therapy. 95% of patients with prostate cancer require palliative therapy.

For 40 years, the results of treatment of metastatic prostate cancer have improved slightly. Gemcitabine monotherapy increased overall survival to 6 months; combinations of gemcitabine with nab-paclitaxel, liposomal irinotecan with 5-FU, or FOLFIRINOX triplet did not achieve 1-year survival.

To date, the survival limit of patients has been reached, and the likelihood of a radical change in the treatment paradigm over the next five years is very small.

The results of current clinical trials examining the effects of new drugs in prostate cancer can be expected in about 8–10 years, with an estimated success rate of about 3%.

A new method of local tumor ablation, which combines intravenous administration of cytostatics (for example, cisplatin or bleomycin) with exposure of tumor cells to constant currents with extremely short and intense pulses (8 nano-pulses of 100 microseconds duration), is the method of electrochemotherapy (clinical therapy).

Unlike radiofrequency, microwave or laser ablation, in which tissues are destroyed as a result

постоянных токов с чрезвычайно короткими и интенсивными импульсами (8 наноимпульсов длительностью 100 микросекунд), является метод электрохимиотерапии (клинипорации).

В отличие от радиочастотной, микроволновой или лазерной абляции, при которых ткани разрушаются в результате высоких температур с образованием зоны коагуляционного некроза, метод электропорации не связан с термическим воздействием, является более безопасным и его можно использовать в различных клинических ситуациях, в том числе при лечении рака поджелудочной железы.

Динамическая электроусиленная химиотерапия (D-EECT) является безопасным, простым и эффективным клиническим методом, направленным на лечение больших опухолевых масс. Этот метод открывает новое направление и создает хорошие перспективы в лечении неоперабельных, химиорезистентных и радиорезистентных опухолей.

В некоторых исследованиях медиана времени до прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) с момента постановки диагноза у больных нерезектабельным РПЖ составила 22,8 и 30,7 месяцев соответственно, что явно превышает такие же показатели при использовании стандартных методов противоопухолевой химиотерапии.

Метод электрохимиотерапии с использованием оборудования компании Scandinavian ChemoTech AB уже зарегистрирован в Украине и в самом скором времени позволит улучшить лечение пациентов со сложными опухолями различных локализаций, в том числе – при нерезектабельных формах рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: Рак поджелудочной железы, электропорация, электродинамическая химиотерапия, электрохимиотерапия.

ВСТУПЛЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) относится к числу злокачественных опухолей с особенно неблагоприятным прогнозом и 5-летней выживаемостью на уровне 3%. Эта опухоль одинаково часто поражает мужчин и женщин и входит в перечень пяти основных локализаций (рак легкого, простаты, печени и яичника), при которых смертность повышалась на протяжении последних 20 лет. С 2015 года РПЖ является единственным раком, при котором смертность продолжает расти. Ежегодно во всем мире выявляют около 460 тысяч новых случаев, из которых погибают 430 тысяч заболевших [1, 2].

Выживаемость зависит от клинической стадии заболевания, однако истинно локальный рак поджелудочной железы имеют не более

10% больных. У остальных в момент первичного диагноза процесс является уже системным [3].

Особенностями хирургического лечения РПЖ являются низкая частота резектабельности, большой объем резекции, высокая частота операций R1, предельный процент осложнений и летальности [4].

После R0-резекции стандартные процедуры визуализации не выявляют минимальную остаточную опухолевую болезнь. У 80% больных в течение первых 6 месяцев после резекции и проведения адъювантной терапии наступает рецидив. Неоадъювантная химиолучевая терапия при местно-распространенных формах рака в ряде случаев повышает резектабельность, но не улучшает показатели выживаемости [4].

95% больных РПЖ нуждаются в проведении паллиативной терапии.

Keywords: Pancreatic cancer, electroporation, electrodynamic chemotherapy, electrochemotherapy.

На протяжении 40 лет результаты лечения метастатического РПЖ улучшились незначительно. Монотерапия гемцитабином повысила общую выживаемость до 6 месяцев, а комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом, липосомального иринотекана с 5-ФУ или триплет FOLFIRINOX не позволяют достигнуть 1-годовой выживаемости [5, 6, 7].

Основные проблемы терапии метастатического рака поджелудочной железы хорошо известны. К ним относятся резистентность опухоли, токсичность комбинированных схем химиотерапии, не доказанная эффективность таргетных и иммунных препаратов, агрессивная опухолевая прогрессия, короткая ожидаемая продолжительность жизни, отсутствие влияния паллиативной хирургии на выживаемость (резекция или радиочастотная термоабляция метастазов печени, в отличие от метастатического колоректального рака, при РПЖ не улучшает отдаленные результаты). Проблемы проведения химиотерапии усиливаются из-за анорексии/кахексии, мальнутриции, нарушения пищеварения, венозных тромбозов, болевого синдрома, которые всегда присутствуют на стадии метастатической прогрессии [8].

Сегодня в 430 активных клинических исследованиях изучаются новые подходы к терапии метастатического РПЖ – иммунотерапия ингибиторами контрольных точек Check-point, блокада сигнальных клеточных путей, воздействие на метаболизм и клеточный цикл. Однако только в 14 испытаниях тестируются новые молекулы, а в большинстве трайлов проводится изучение эффекта эскалации дозы известных таргетных препаратов или же анализируются новые способы доставки цитостатиков, уже одобренных FDA [9].

Результаты этих исследований можно ожидать примерно через 8–10 лет, а оценочная вероятность успеха составляет около 3% [9].

Несмотря на то, что организация PanCAN провозгласила «видение прогресса» и поставило целью к 2020 году улучшить отдаленные результаты терапии РПЖ вдвое, этого не произошло. На сегодняшний день достигнут предел выживаемости больных, а вероятность радикального изменения парадигмы лечения в течение следующих пяти лет довольно мала.

Наиболее перспективным исследованием III фазы является изучение влияния электрических полей (ТТФ) у пациентов с местнораспространенным РПЖ (trial PANOVA-3 NCT03377491) – 10.

ТТФ (Tumor Treating Fields) – это электрические токи, которые предотвращают митоз и цитокинез за счет разрушения веретенообразного аппарата злокачественных клеток. В доклинических исследованиях эти поля вызывали гибель быстро делящихся клеток

глиобластомы и рака поджелудочной железы. Предыдущее испытание PANOVA-2 продемонстрировало, что ТТФ в сочетании с гемцитабином значительно улучшают медиану выживаемости без прогрессирования (PFS) – 8,3 месяца по сравнению с историческим контролем 3,7 месяца и медиану общей выживаемости (OS) – 14,9 месяцев по сравнению с 6,7 месяцами [11].

По общему мнению комбинация противоопухолевых цитостатиков с импульсами электрического тока является более эффективным, чем использование только химиотерапевтических агентов [10, 11].

Новым методом локальной абляции, который сочетает внутривенное введение цитостатиков (например, цисплатина или блеомицина) с воздействием на клетки опухоли постоянных токов с чрезвычайно короткими и интенсивными импульсами (8 наноимпульсов длительностью 100 микросекунд), является метод электрохимиотерапии (клинипорации) – 12.

Электрическое поле в тканях создается с помощью специального прибора (генератора) и электродов, которые пункционно имплантируют в опухоль. В зависимости от глубины ее расположения (поверхностная или висцеральная) электроды могут иметь разную форму и длину.

Еще в 1960-е годы было известно, что под влиянием внешнего электрического поля в клеточных мембранах появляются временные отверстия – микроперфорации, которые можно использовать для электропереноса различных лекарств и молекул внутрь клеток [13].

Таким образом, в электрохимиотерапии одновременно используются два принципа противоопухолевого воздействия – физический и химический. В отличие от радиочастотной, микроволновой или лазерной абляции, при которых ткани разрушаются в результате высоких температур с образованием зоны коагуляционного некроза, метод электропорации не связан с термическим воздействием, является более безопасным и его можно использовать в различных клинических ситуациях, в том числе при лечении рака поджелудочной железы.

Применение электрических импульсов вызывает временные структурные изменения в мембранах опухолевых клеток. Это позволяет гидрофильным препаратам (химиотерапевтическим цитостатикам) проникать в клетки в большом количестве и воздействовать на точки-мишени длительное время. Благодаря этому механизму цитостатики блеомицин и цисплатин становятся более эффективными при очень низких кумулятивных дозах, при которых их противоопухолевый эффект обычно не проявляется [14].

Существуют важные дополнительные эффекты электропорации. В результате воздействия электрических импульсов и повреждения

клеток повышается иммуногенность опухоли, увеличивается презентация опухоль-специфических антигенов с последующей активацией Т-лимфоцитов и реализацией абскопального эффекта.

Кроме этого происходит двухфазное уменьшение кровотока: быстрое, мощное, но непродолжительное рефлекторное сужение сосудов афферентных артериол сменяется медленной и длительной фазой в результате нарушения эндотелиальных структур цитоскелета и повышенной проницаемости эндотелиального монослоя. Локальный сосудистый эффект, вызванный разрушением эндотелия опухолевых сосудов, является важным дополнительным антиангиогенным механизмом. Уничтожение эндотелиальных клеток с помощью электрохимиотерапии приводит к необратимому нарушению кровотока и ишемической гибели всех оставшихся клеток опухоли [15].

В результате такого сложного воздействия опухоль может быть полностью уничтожена [16].

Важно отметить, что физико-химическая основа метода электропорации позволяет воздействовать на все типы рака. Опубликованные доклинические и клинические результаты однозначно это подтверждают.

За последние 20 лет электрохимиотерапия доказала свою эффективность при лечении поверхностных и глубоких опухолей кожи, слизистых и висцеральных органов, независимо от гистологии и их расположения. Протоколы для стандартных операций с помощью электрохимиотерапии впервые были опубликованы в Евросоюзе еще в 2006 году [17–19].

В последнее время возрос интерес к использованию метода и уже существуют европейские протоколы D-ЕЕСТ для лечения рака различных локализаций. Электрохимиотерапия не только активно изучается, но уже начала применяться при лечении нерезектабельных карцином поджелудочной, молочной железы, глиом головного мозга, сарком мягких тканей и других наиболее резистентных к лечению злокачественных новообразований [20, 21].

Европейский проект EURECA объединил центры Италии, Испании, Великобритании,

Нидерландов, Дании и других государств в рамках Международной сети INSPECT по обмену опытом в области электрохимиотерапии, создана база данных и регистр пациентов ISRCTN, которые подвергались такому лечению.

Недавно были разработаны новые методы электропорации для воздействия на висцеральные опухоли с использованием хирургических, эндоскопических или чрескожных доступов к области лечения.

Научные достижения шведской компании Scandinavian ChemoTech AB существенно продвинули вперед это направление.

Портативный прибор IQWave™ является новым и более современным технологическим решением, чем его исторически более ранние предшественники.

В первую очередь модификация заключается в уменьшении размеров аппарата (его вес составляет около 5 кг), что позволяет легко доставить оборудование в любую клинику, если оно отсутствует в данном лечебном учреждении, где и выполнить процедуру амбулаторной или стационарной хирургической электрохимиотерапии.

Важно также отметить, что в оборудовании IQWave™ реализована более современная технология создания электрического поля и поэтому режимы электрохимиотерапии D-ЕЕСТ позволяют разрушать опухоль именно за счет химической электропорации, а не за счет электрического некроза тканей кожи, слизистых и паренхимы висцеральных органов [22].

Динамическая электроусиленная химиотерапия (D-ЕЕСТ) является безопасным, простым и эффективным клиническим методом, направленным на лечение больших опухолевых масс. Этот метод открывает новое направление и создает хорошие перспективы в лечении неоперабельных, химиорезистентных и радиорезистентных опухолей.

В настоящее время опыт лечения больных с нерезектабельными местно-распространенными формами рака поджелудочной железы с помощью электропорации постоянно растет.

В некоторых специализированных центрах количество оперированных пациентов составляет от 200 до 400.



Рис. 1. Прибор для электрохимиотерапии (электропорации) IQWave™ компании Scandinavian ChemoTech AB уже в этом году будет доступен в Украине

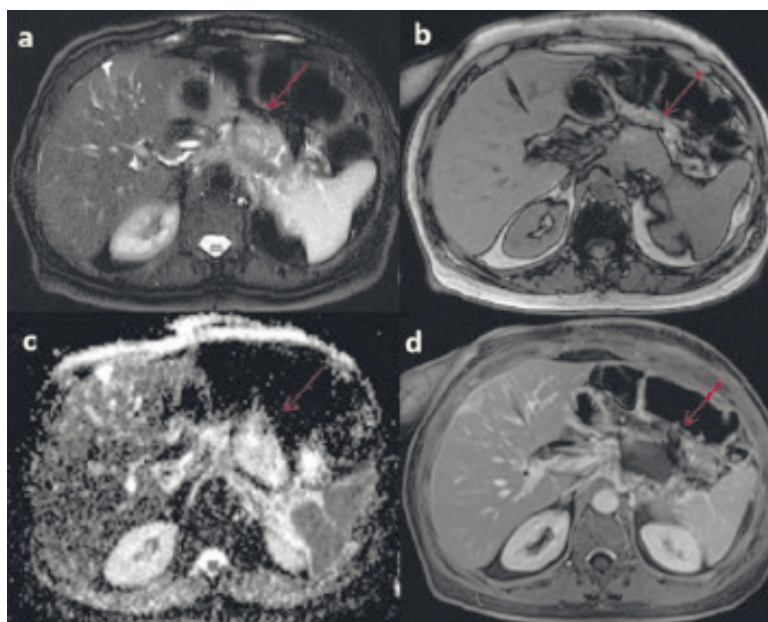


Рис. 2. На рисунку представлено наблюдение Granata V. и соавторов «Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results», опубликованное в *International Journal of Surgery* Volume 18, June 2015, Pages 230–236, демонстрирующее полный регресс аденокарциномы в области тела-хвоста поджелудочной железы у 62-летней женщины, достигнутое с помощью электрохимиотерапии (электропорации)

Все отмечают, что на несколько сотен наблюдений признаков клинического панкреатита отмечено не было, хотя у 8 пациентов наблюдался асцит, а у 6 – плевральный выпот, что можно объяснить воспалением поджелудочной железы, связанным с лечением. Не было интраоперационных кровотечений, панкреатических свищей или повреждения окружающих органов, за исключением непродолжительного гастростаза у 7 больных. Все пациенты сообщали о существенном снижении уровня болевого синдрома в течение первого месяца после выполнения процедуры [23, 24, 25, 26, 27].

Обычно используется открытая методика в соответствии с протоколами реестра Аме-

риканской гепато-панкреатобилиарной ассоциации (АНРВА). Медиана времени до прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) с момента постановки диагноза в этих исследованиях составила 22,8 и 30,7 месяцев соответственно, что явно превышает такие же показатели при использовании стандартных методов противоопухолевого лечения.

Метод электрохимиотерапии с использованием оборудования компании Scandinavian ChemoTech AB уже зарегистрирован в Украине и в самом скором времени позволит улучшить лечение пациентов со сложными опухолями различных локализаций, в том числе – при нерезектабельных формах рака поджелудочной железы.

REFERENCES

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019; 10 (1): 10–27.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
3. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinog.* 2012; 51 (1): 3–13.
4. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, [et al.]. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 262–268.
5. Berger AK, Haag GM, Ehmann M, Byl A, Jäger D, Springfield C. Palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort analysis of efficacy and toxicity of the FOLFIRINOX regimen focusing on the older patient. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17 (1): 143.
6. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362 (17): 1605–1617.
7. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, [et al.]. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (6): 2403–2413.
8. Di Magno EP. Pancreatic cancer: clinical

presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 4: 140–2.

9. Katayama ES, Hue JJ, Bajor DL, [et al.]. A comprehensive analysis of clinical trials in pancreatic cancer: what is coming down the pike? *Oncotarget*. 2020; 11 (38): 3489–3501.

10. Rivera F, Benavides M, Gallego J, [et al.]. Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: Results of the PANOVA phase 2 study. *Pancreatology*. 2019; 19: 64–72.

11. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318: 2306–2316.

12. Miklavčič D, Mali B, Kos B, [et al.]. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *BioMed Eng OnLine*. 2014; 13: 29.

13. Orłowski S, Bełehradek J, Paoletti C, Mir L: Transient electroporation of cells in culture – increase of the cyto-toxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol* 1988, 37: 4727–4733.

14. Mir LM, Orłowski S, Bełehradek J Jr, Paoletti C: Electrochemotherapy potentiation of antitumor effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer* 1991, 27: 68–72.

15. Longo F, Perri F [et al.]. Boosting the Immune Response with the Combination of Electrochemotherapy and Immunotherapy: A New Weapon for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck? September 2020 *Cancers* 12 (10): 2781.

16. Davalos R, Mir L, Rubinsky B: Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005, 33: 223–231.

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma; [Internet] 2014.

18. Kee S, Gehl J, Lee E. *Clinical Aspects of Electroporation*. New York (NY): Springer; 2011.

19. Marty M, Sersa G, Garbay JR, [et al.]. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements*. 2006; 4: 3–13.

20. Edhemovic I, Gadzije EM, Breclj E, Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Technol Cancer Res Treat*. 2011; 10: 475–485.

21. Miklavcic D, Sersa G, Breclj E, Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med Biol Eng Comput*. 2012; 50: 1213–1225.

22. <http://www.chemotech.se/>.

23. Granata V, Fusco R, Piccirillo [et al.]. Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results. *Int. J. Surg*. 2015; 18: 230–236.

24. Tarantino L, Busto G, Nasto A, [et al.]. Percutaneous electrochemotherapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis at hepatic hilum in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A feasibility study. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23: 906–918.

25. Tafuto S, Von Arx C, De Divitiis C, [et al.]. Electrochemotherapy as a new approach on pancreatic cancer and on liver metastases. *Int. J. Surg*. 2015; 21: 78–82.

26. Mir LM, Gehl J, Sersa G. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur. J. Cancer Suppl*. 2006; 4: 14–25.

27. Edhemovic I, Breclj E, Gasljevic G, [et al.]. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol*. 2014; 110: 320–327.

28. Granata V, Fusco R, Piccirillo M. Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results. *International Journal of Surgery*. 2015; 18: 230–236.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.9)

С. Д. Шаповал, Л. А. Василевська, В. О. Белінська

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

S. D. Shapoval, L. A. Vasylevska, V. O. Bielinska

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ І ПРИНЦИПИ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ БЕШИХИ

Clinical Features and Principles of Differential Diagnosis of Erysipelas

Реферат

Мета дослідження. З'ясувати спільні та відмінні риси клінічного перебігу бешихи від інших захворювань, що можуть її імітувати.

Матеріали та методи. Проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр. За цей період часу в центрі на стаціонарному лікуванні знаходилося 123 хворих з післяін'єкційними абсцесами м'яких тканин, 184 – з абсцесами м'яких тканин, 203 – з флегмонами різних локалізацій, 49 – з ускладненими панариціями, з них – 3 підшкірними. За 5 попередніх років проконсультовано 127 хворих в поліклініці та інших терапевтичних, інфекційних, неврологічних та інших відділеннях міста. Визначено ряд критеріїв та ознак, що дозволяють диференціювати бешиху від захворювань, які у своєму розвитку можуть мати схожу клінічну симптоматику та ряд обставин, що потребують з'ясування.

Результати. Встановлено, що діагноз бешихи не вимагає спеціального лабораторного обстеження і ставиться на підставі огляду хворого, епідеміологічного анамнезу і анамнезу хвороби. Провокуючими факторами при розвитку бешихи є: порушення цілісності шкірних покривів (садна, подряпини, потертості, тріщини, забиті місця, травми); мікози; різка зміна температури (переохолодження, перегрівання); емоційні стреси; підвищена інсоляція. Бешиха має характерну літньо-осінню сезонність. У людей зайнятих фізичною працею, захворювання реєструється частіше, ніж при іншому характері

Abstract

Purpose of the study. The purpose is to find out the common and different features of the clinical course of erysipelas from other diseases that can imitate it.

Materials and methods. 114 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent-septic surgery in the Non-profit municipal enterprise «City Hospital № 3» in Zaporizhzhia for the period 2019–2020 were analyzed. 123 patients, who underwent hospital treatment in the center during this period of time, were with post-injection abscesses of soft tissue, 184 – with soft tissue abscesses, 203 – with phlegmons of various localizations, 49 – with complicated panaritium, 3 of which – subcutaneous. Over the past 5 years, 127 patients were consulted in the clinic and other therapeutic, infectious, neurological and other departments of the city. A number of criteria and signs have been identified to differentiate erysipelas from diseases that may have similar clinical symptoms and a number of circumstances that need to be clarified.

Results. It is established that the diagnosis of erysipelas does not require special laboratory examination and is made on the basis of examination of the patient, epidemiological history and medical history. Provoking factors in the development of erysipelas are: violation of the integrity of the skin (abrasions, scratches, abrasions, cracks, bruises, injuries); mycoses; a sharp change in temperature (supercooling, overheating); emotional stress; increased insolation. Erysipelas has a characteristic summer-autumn seasonality. In people engaged in physical labor, the disease

трудової діяльності. Спадкова схильність до захворювання відзначається в 10–15% випадків. У зв'язку з цим, при розвитку хвороби, істотне значення має наявність таких факторів, як вроджена і придбана венозна недостатність нижніх кінцівок, грибкова інфекція нижніх кінцівок, наявність післяопераційних і післятравматичних рубців, лімфостаз, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, а також захворювання, що супроводжуються розвитком набряків, прийомом кортикостероїдів, цитостатиків.

Висновки. Математичне моделювання між бешихою та іншими захворюваннями, які мають в своїй клінічній картині подібні синдроми, може бути корисним при проведенні диференційної діагностики між ними.

Ключові слова: бешиха, диференційна діагностика.

В сучасних умовах бешиха продовжує зберігати свою високу актуальність в системі охорони здоров'я.

Протягом останніх років відзначається значний зріст інфекцій обумовлених В-гемолітичним стрептококом групи А. По вибірковим даним середня захворюваність бешихою в країнах Європи складає 4,3 на 10000 дорослого населення [5, 11]. У структурі захворюваності відзначається тенденція до збільшення кількості пацієнтів молодого і середнього віку. Більш ніж у 60% бешиху переносять у віці 40 років та старше, хворіють переважно жінки [4, 12].

Останнім часом все гостріше постають проблеми гнійної інтоксикації організму, інфекційно-алергічних проявів захворювання, а також збільшення ускладнених форм бешихи та її рецидивів [6, 7, 13].

Все частіше спостерігається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису. В структурі пацієнтів з гнійно-некротичними ускладненнями, які потребують хірургічного втручання, це хворі з ускладненими формами бешихи, які складають від 6,7 до 21%. Летальність серед некротичної форми хвороби коливається в межах від 5,8 до 81% [1, 8].

Актуальність ранньої діагностики бешихи визначається особливостями епідеміології та клінічного перебігу захворювання.

Встановлено, що діагноз бешихи не вимагає спеціального лабораторного обстеження і ставиться на підставі огляду хворого, епідеміологічного анамнезу і анамнезу хвороби. Але диференціальний діагноз бешихи слід проводити з десятками захворювань, що відносяться до клініки хірургічних, інфекційних, шкірних і внутрішніх хвороб. В першу чергу, необхідно виключити хірургічну патологію. В силу загальних механізмів патогенезу бешихи і основних

is registered more often than in other types of work. Hereditary predisposition to the disease is observed in 10–15% of cases. In this regard, the presence of such factors as congenital and acquired venous insufficiency of the lower extremities, fungal infection of the lower extremities, the presence of postoperative and post-traumatic scars, lymphostasis, diabetes, cardiovascular disease and diseases accompanied by the development of edema, intake of corticosteroids or cytostatics are of essential significance in the development of the disease.

Conclusions. Mathematical modeling between erysipelas and other diseases that have similar syndromes in their clinical picture may be useful in making a differential diagnosis between them.

Keywords: erysipelas, differential diagnosis.

патологічних змін м'яких тканин, що відносяться до компетенції хірургії, а саме, основній реакції тканин на травму і/або розвиток інфекційного процесу (реакції запалення), симптоматика цих захворювань має багато спільного [2, 3, 9, 10].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

З'ясувати спільні та відмінні риси клінічного перебігу бешихи від інших захворювань, що можуть її імітувати.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів з бешихою, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр.

У всіх хворих при госпіталізації була діагностована бешиха, за формами: еритематозна – 24 (21,0%), бульозна – 28 (24,6%), флегмонозна форма – 48 (42,1%), некротична – 14 (12,3%). Рецидивних випадків захворювання відмічено у 21 пацієнтів. З них: при еритематозній формі – 4 (16,7%), при бульозній – 5 (17,9%), флегмонозній – 9 (18,7%), некротичній – 3 (21,4%).

За цей період часу в центрі на стаціонарному лікуванні знаходилося 123 хворих з післяін'єкційними абсцесами м'яких тканин, 184 – з абсцесами м'яких тканин, 203 – з флегмонами різних локалізацій, 49 – з ускладненими панариціями, з них – 3-підшкірними. За 5 попередніх років проконсультовано 127 хворих в поліклініці та інших терапевтичних, інфекційних, неврологічних та інших відділеннях міста.

Визначені ряд критеріїв та ознак, що дозволяють диференціювати бешиху від захворювань, які у своєму розвитку можуть мати схожу клінічну симптоматику та ряд обставин, що

потребують з'ясування. А саме:

1. Дані епідеміологічного анамнезу.
2. Характеристика початку хвороби: а) гострий – з високою лихоманкою; – з явищами виразливої інтоксикації; – нема інтоксикації. б) млявий перебіг, в) затяжний перебіг.
3. Характеристика больового синдрому: а) біль у спокої, б) біль при рухах, в) розпираючого характеру, г) пульсуючого характеру, д) обмежений біль.
4. Дані пальпації: а) виразлива болючість; б) тільки в центрі інфільтрату; в) поза межами, г) наявність флюктуації.
5. Гіперемія: а) не має чітких меж; б) значно поширена; в) у вигляді плям або смуг; г) з бульбашками або фліктенами; д) симетрична.
6. Колір еритеми: а) багряно-червоний; б) рожевий; в) яскраво-рожевий; г) з ліловим відтінком; д) синюшного кольору; е) фіолетового кольору.
7. Явища лімфангоїту.
8. Регіональна лімфаденопатія.
9. «Хрускіт» в тканинах.

РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що діагноз бешихи не вимагає спеціального лабораторного обстеження і ставиться на підставі огляду хворого, епідеміологічного анамнезу і анамнезу хвороби.

Провокуючими факторами при розвитку бешихи є: порушення цілісності шкірних покривів (садна, подряпини, потертості, тріщини, забиті місця, травми); мікози; різка зміна температури (переохолодження, перегрівання); емоційні стреси; підвищена інсоляція.

Бешиха має характерну літньо-осінню сезонність. У людей зайнятих фізичною працею, захворювання реєструється частіше, ніж при іншому характері трудової діяльності. Спадкова схильність до захворювання відзначається в 10–15% випадків.

У зв'язку з цим, при розвитку хвороби, істотно значення має наявність таких факторів, як вроджена і придбана венозна недостатність нижніх кінцівок, грибкова інфекція нижніх кінцівок, наявність післяопераційних і післятравматичних рубців, лімфостаз, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, а також захворювання, що супроводжуються розвитком набряків, прийомом кортикостероїдів, цитостатиків.

У клінічній картині бешихи виділяють такі періоди:

Початковий період хвороби характеризується швидким розвитком симптомів інтоксикації, які більш ніж у половини хворих (зазвичай при локалізації процесу на нижніх кінцівках) на термін від декількох годин до 1–2 діб випереджають виникнення місцевих проявів хвороби. При цьому відзначається головний біль, лихо-

манка, загальна слабкість, м'язові болі, зниження апетиту. У 25–30% хворих з'являється нудота і блювота. Уже в перші години хвороби температура тіла підвищується до 38–40 °С. На ділянках шкіри в області майбутніх локальних проявів у ряду хворих відчуються парестезії, почуття розпирання або печіння, неінтенсивні болі. Нерідко виникають також неприємні відчуття в області збільшених регіонарних лімфатичних вузлів.

Розпал захворювання настає в терміни від кількох годин до 1–2 діб після перших проявів хвороби. У цей період досягають свого максимуму загально-токсичні прояви і лихоманка. Виникають характерні місцеві прояви бешихи. Найчастіше запальний процес локалізується на нижніх кінцівках (60–70%), рідше на обличчі (20–30%) і верхніх кінцівках (4–7%), дуже рідко на тулубі, в області молочної залози, промежини, зовнішніх статевих органів.

Диференціальний діагноз бешихи слід проводити з десятками захворювань, що відносяться до клініки хірургічних, інфекційних, шкірних і внутрішніх хвороб. В першу чергу, необхідно виключити хірургічну патологію. В силу загальних механізмів патогенезу бешихи і основних патологічних змін м'яких тканин, що відносяться до компетенції хірургії, а саме, основний реакції тканин на травму і/або розвиток інфекційного процесу (реакції запалення), симптоматика цих захворювань має багато спільного.

Основні відмінності, що дозволяють диференціювати хірургічні захворювання і бешиху, пов'язані з більш глибоким ураженням м'яких тканин при хірургічній патології та, як правило, ізольованим ураженням шкіри і її додатків при бешисі.

Абсцеси в стадії інфільтрації, найбільш часто приймаються за бешиху. В області формування абсцесу відзначаються щільна інфільтрація і набряк не тільки шкіри, але і м'яких тканин, ділянка гіперемії шкіри над інфільтратом не має чітких меж і значного поширення. При пальпації визначається виражена хворобливість в центрі інфільтрату. Пізніше (при абсцедуванні) тут виникає флюктуація. Болі в осередку запалення носять розпираючий, пульсуючий характер, спостерігаються в спокої, і особливо збільшуються при рухах в ураженій кінцівці. Часто абсцеси розвиваються в місцях ін'єкцій.

Флегмона починається гостро, з високої лихоманки і явищ виразливої інтоксикації. Однак, як і при абсцесі, на відміну від бешихи, в місці локалізації процесу виникає сильний, іноді пульсуючий біль, різка болючість при пальпації. Гіперемія шкіри не має чітких контурів, розвивається на тлі вираженої щільної інфільтрації підшкірної клітковини і поразки більш глибоких тканин. Пізніше інфільтрат розм'якшується і виявляється флюктуація. Підшкірна флегмона

може супроводжуватися лімфангоїтом.

З огляду на післятравматичний характер гематом, особливу важливість мають дані анамнезу. Також важлива оцінка часових проміжків: розвиток запалення при бешисі дебютує лихоманкою, а нагноєння гематоми (що є причиною гіпертермії) рідко розвивається раніше 3–5–7 доби з моменту формування гематоми.

Целюліт – дифузне гостре запалення шкіри і підшкірної клітковини, що характеризується ущільненням, гіперемією, набряком тканин без клітинного некрозу або нагноєння, часто супроводжується болем і підвищенням температури тіла, лімфангоїтом і регіонарною лімфаденопатією. Рецидивуючий перебіг целюліту нерідко обумовлено порушеннями венозної і лімфатичної систем. Як правило, травматичні або хірургічні втручання в лімфатичну систему обумовлюють перші прояви целюліту. Целюліту нижніх кінцівок сприяють гіпостатичні процеси, а також мікози стоп, так як порушується бар'єрна функція шкіри і через пошкоджену мікозами шкіру легше проникає піококова флора. Нерідкі випадки розвитку целюліту після венектомії *V. safena magna*. Клінічна картина целюліту характеризується розливою еритемою, щільною, гарячою і болючою при пальпації, краї якої розмиті, розміри її можуть бути різними: малими (локалізованими) – целюліт пальця і великими, захоплюючими все плече або сідницю – целюліт після ін'єкційний. Ділянки ураження збільшуються швидко в розмірах, стаючи бляшкоподібними, набряклими, супроводжуючись лихоманкою. На їх поверхні можуть утворитися бульбашки або фліктени. Повільніше і менш гостро розвивається целюліт навколо виразок, зазвичай без лихоманки.

Бешиха відрізняється від целюліту залученням до процесу лімфатичної тканини, в якій розмножується збудник, а також більш поверхневим характером процесу і більш чіткою демаркацією крайової зони від неураженої навколишньої шкіри.

Випадки бактеріального ураження поверхневих і глибоких фасцій (сполучнотканинної оболонки м'язів, судин і внутрішніх органів) нижніх кінцівок, а також підшкірної клітковини можуть призводити до некротизуючого фасціїту. Активність патогенних мікроорганізмів призводить до розвитку некрозу (гангрені). На початкових етапах єдиним симптомом некротизуючого фасціїту є біль в місці локалізації некротичного процесу, яка посилюється при натисканні. Надалі можна відзначити появу набряку, який швидко збільшується в розмірах. Шкіра на його поверхні червоніє і стає гарячою на дотик. Поряд з цим на поверхні шкіри можуть утворюватися бульбашки з серозно-геморагічним вмістом. У міру розвитку захворювання шкіра набуває синюшного, а іно-

ді і фіолетового кольору. Крім того, з'являється дуже характерний «хрускіт» в тканинах, що пов'язано з розмноженням анаеробних бактерій. Активність мікроорганізмів призводить до формування бульбашок газу в тканинах, які лопаються з характерним звуком. Сильна інтоксикація може призводити до сплутаності свідомості.

Панарицій підшкірний при його млявому перебігу супроводжується гіперемією шкіри одного пальця, інтенсивними розпираючими і (або) пульсуючими болями в спокої. Однак біль значно посилюється при тиску на запалену фалангу, відзначається обмеження рухів в дистальному і проксимальному міжфаланговому суглобах. Гіперемія шкіри не поширюється з пальця на кисть і передпліччя і має чітко обмежений характер і флюктуацією в центрі запалення. У пацієнта немає інтоксикації.

Еризипелоїд (бешиха свиней) – шкірна форма. Хвороба відноситься до зоонозів з коротким інкубаційним періодом (2–3 доби). Велике значення для постановки діагнозу мають дані епідеміологічного анамнезу (мікротравми шкіри при обробці м'яса або риби, перебування в природних вогнищах еризипелоїду). Хвороба починається з появи еритеми на шкірі пальців і кистей рук (більш ніж у 90% хворих), тоді як при бешисі подібна локалізація процесу зустрічається казуїстично рідко. В області вхідних воріт розвивається печіння, що зудить, слабо болюча еритема від рожевого до багряно-червоного кольору з більш блідим центром, що охоплює пальці і іноді переходить на кисті. Краї еритеми яскравіші, в порівнянні з центром, набряк більш виражений по периферії. Осередок на дотик не гарячий. На тлі еритеми іноді з'являються окремі везикульозні елементи з серозним або геморагічним вмістом. Характерним є відсутність лихоманки, інтоксикації і регіонарного лімфаденіту.

Тромбофлебіт (флебіт) підшкірних вен супроводжується болями по ходу судин ураженої кінцівки, її набряком. Якщо процес розвивається на нижніх кінцівках то, як правило, в анамнезі часто є вказівка на варикозну хворобу. Розвитку флебіту на верхніх кінцівках зазвичай передують в анамнезі виконання внутрішньовенних ін'єкцій або інфузій. Гіперемія шкіри відзначається у вигляді плям або смуг над ураженими венами, при цьому набряк захоплює всю кінцівку і не збігається з контурами гіперемії. При пальпації по ходу вен відзначаються ущільнення у вигляді вузликів, вени щільні і хворобливі. Відсутній регіонарний лімфаденіт. Таким чином, основною відмінністю флебіту від бешихи є локальні ознаки реакції запалення по ходу основних стовбурів поверхневих вен або їх приток.

Тромбоз глибоких вен – захворювання виникає гостро і проявляється болями, набряком, ціанозом кінцівки. Температура частіше носить субфебрильний характер і на відміну від бешихи

гіперемія буває рідко. Однак місцеві зміни при тромбозі вен – гіперемія і набряк – не супроводжуються чіткими кордонами і відрізняються більшою щільністю. Гіперемія має менш яскравий характер з багряним або ліловим відтінком. Болі локалізуються в м'язах і носять тупий, розпираючий характер, визначаються характерні симптоми (Хоманса і Мозеса). Основним диференційно – діагностичним методом є ультразвукове ангіосканування глибоких вен.

Оперізуючий лишай починається з болю по ходу нервових стовбурів, локалізується по ходу гілок того чи іншого нерва, що визначає розміри ділянки ураження шкіри. На тлі окремих ділянок еритеми виникають численні пухирці, наповнені серозним, геморагічним, іноді гнійним вмістом. На місці бульбашок поступово утворюються жовто-бурі або чорні кірочки; захворювання нерідко набуває затяжного перебігу, супроводжується запеклими невралгіями.

Вузлувата еритема є глибоким алергічним васкулітом. Поліетіологічне захворювання, у виникненні якого велике значення має, в тому числі, стрептококова інфекція. Як і при бешисі, захворюванню нерідко передують ангіни або в анамнезі хворих є вказівка на хронічний тонзиліт. Хвороба починається гостро, з підвищення температури тіла, симптомів інтоксикації. В області гомілок, рідше стегон і передпліч, зрідка на животі, симетрично висипають великі, щільні, болючі вузли, які трохи підносяться над поверхнею шкіри. Межі вузлів визначаються нечітко. Шкіра над вузлами яскраво-рожевого забарвлення, надалі набуває синюшного відтінку. На початку розвитку вузлуватої еритеми можливі болі в кінцівках, в колінних і гомілковостопних суглобах. Незважаючи на подібний з бешихою початковий період захворювання, формування декількох обмежених вузлів з локальним почервонінням шкіри над ними не вкладається в картину місцевого процесу при бешисі, що дозволяє виключити цей діагноз.

Флебодермія виникає при укусах комах – ос, шершнів, бджіл – у осіб з підвищеною чутливістю. У пацієнта з'являються ознаки інтоксикації (лихоманка, блювота). У місці укусу відзначаються значний набряк, помірна гіперемія шкіри без чіткої межі. Постановку діагнозу полегшують зв'язок стану з укусом комах, наявність в центрі слідів від укусу у вигляді точки, іноді жала комах, помірна болючість і свербіння.

Іксодовий кліщовий бореліоз (хвороба Лайма) – в 80% випадків маніфестує мігруючої еритемою від 1 до 70 см в діаметрі, з піднесеним контуром по типу запального валика, нерідко має ділянку просвітлення в центрі, де може бути видно слід від укусу кліща. В діагностиці іксодового кліщового бореліозу враховуються перебування людей (відвідування лісу, паркових зон) в ендемічних районах з урахуванням пори року, факт при-

смоктування кліщів, розвиток захворювання з ознаками інфекційного процесу після присмоктування кліща, клінічні ознаки, такі як: мігруюча еритема, хронічний атрофічний акродерматит, синдром Баннварта (радикулоневрит).

Геморагічний васкуліт (шкірний тип) – становить 70% випадків всіх типів. З невідомих причин на внутрішній поверхні стінок кровеносних судин відбувається відкладення імунних комплексів, які сприяють виникненню запалень мікросудин шкірних покривів і внутрішніх органів. Крововиливи підносяться над рівнем шкіри, можуть зливатися і формувати бульбашки неправильної форми з геморагічним вмістом. Найчастіше вони локалізуються на стопах і кистях, стегнах і сідницях, животі, обличчі і в області суглобів. Через деякий час крововиливи пропадають, але на їх місці залишаються темні ділянки. При тяжкому ступені геморагічного васкуліту, ділянки шкіри, схильні до висипання, можуть запалюватися, з'являється некроз шкіри. Пацієнт скаржиться на болі в суглобах і животі, порушується робота нирок і кишечника, можливе виникнення кровотеч і ниркової недостатності.

ОБГОВОРЕННЯ

1. Бешиха та абсцес мають багато спільних ознак, проте є деякі ознаки, за якими можна відрізнити ці захворювання. У 4,3% хворих з абсцесами спостерігався млявий початок перебігу захворювання, чого не було при бешиховому запаленні. Біль у спокої вірогідно частіше виявлявся у пацієнтів з бешихою – на 5,8% ($F = 0,0234$; $P < 0,05$). Біль пульсуючого характеру мала місце у 90,9% хворих з абсцесами. При бешиховому запаленні цієї ознаки не спостерігалось.

Виразлива болючість ділянки ураження при пальпації вірогідно частіше характеризувала бешихове запалення – на 32,3% ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Симптом флюктуація, навпаки, частіше спостерігався при абсцесах – на 41,1% ($\chi^2 = 64,49$; $P < 0,0001$). Також абсцес відрізнявся болючістю тільки в центрі інфільтрату (96,6%), що не характерно для бешихи.

Бешиху від абсцесу можна відрізнити за характерною значно поширеною гіперемією з чіткими межами та у 32,5% випадків з бульбашками або фліктенами. За кольором еритеми ці захворювання схожі, але у 4,4% випадків при бешиховому запаленні у хворих спостерігалася еритема синюшного кольору, що не характерно для абсцесу.

2. Бешиха та флегмона багато в чому схожі між собою. Але є чіткі відмінності, які дають змогу віддиференціювати обидві хвороби. Майже всі пацієнти з флегмоною скаржаться на біль пульсуючого характеру (92,6%), який не характерний для бешихи. У деяких хворих

з флегмоною спостерігався біль поза зоною ураження – 1,9%, чого не було у хворих з бешихою. Статистично доведено, що симптом флюктуації в два рази частіше мав місце при флегмоні у порівнянні з бешихою ($\chi^2 = 58,56$; $P < 0,0001$).

Характер гіперемії при флегмоні відрізнявся відсутністю чітких меж. При бешиховому запаленні гіперемія мала чіткі межі, була значно поширена та у третини хворих (32,5%) спостерігались бульбашки або фліктени. У всіх хворих з флегмоною еритема була багряно-червоного кольору, а при бешиховому запаленні виявлені випадки яскраво-червоної (1,7%) та еритеми синюшного кольору (4,4%).

3. Бешиха та гематома після травми мають деякі спільні ознаки, але є багато відмінностей. При гематомі гострий початок хвороби спостерігався лише у 61,4% пацієнтів. Інші мали млявий (31,8%) або зтяжний (6,8%) перебіг, що відрізняло їх від хворих з бешихою. Для гематоми не характерний біль у спокої, який виявлявся у 99,1% хворих з бешихою. Біль при рухах вірогідно частіше спостерігався при бешиховому запаленні ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Мала кількість хворих з гематомою у порівнянні з бешихою скаржилась на біль розпираючого характеру, що доведено статистично – 9,1% проти 98,2% ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). У 13,2% пацієнтів з гематомою біль був обмежений, що не характерно для бешихи.

У хворих з бешихою в 98,2% випадків спостерігалась виразлива болючість ділянки ураження, чого не було при гематомі. Проте 88,6% пацієнтів з гематомою скаржилися на біль тільки в центрі інфільтрату, що не характерно для бешихи. Відрізнити бешиху від гематоми можна за характерною гіперемією з чіткими межами зі значним поширенням та у 32,5% випадків з бульбашками або фліктенами. У всіх хворих з гематомою гіперемія не мала чітких меж.

При бешиховому запаленні переважав багряно-червоний колір еритеми ($\chi^2 = 76,02$; $P < 0,0001$). У хворих з гематомою вірогідно частіше спостерігалась еритема яскраво-червоного кольору ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$).

Спільними ознаками для бешихи та целюліту були: гострий початок хвороби, біль у спокої та при рухах, виразлива болючість при пальпації, значно поширена гіперемія іноді з бульбашками та фліктенами, яскраво-червоний колір еритеми. Проводячи диференційну діагностику між цими захворюваннями, треба звертати увагу на те, що при целюліті 7,8% пацієнтів мали зтяжний перебіг початку хвороби, чого ніколи не спостерігалось при бешиховому запаленні.

При целюліті, на відміну від бешихового запалення, хворих із скаргами на біль у спокої ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$) та при рухах ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$) було в два рази менше. Болю роз-

пираючого характеру при целюліті не спостерігалось, що теж відрізняло це захворювання від бешихи.

Виразлива болючість ділянки ураження при пальпації вірогідно частіше виявлялась при бешиховому запаленні ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Крім того, у половини хворих з бешихою спостерігались ознаки флюктуації, що не характерно для целюліту.

Третина хворих з целюлітом не мала чітких меж гіперемії тоді, як всі пацієнти з бешихою, навпаки, характеризувались чітко обмеженою гіперемією. Поширена гіперемія спостерігалась лише у половини пацієнтів з целюлітом, що вірогідно менше ніж при бешиховому запаленні ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$).

Лише у деяких хворих з бешихою (1,7%) спостерігався яскраво-червоний колір еритеми, що статистично менше ніж при целюліті, при якому більше ніж у половини пацієнтів (62,7%) мала місце ця ознака ($\chi^2 = 108,31$; $P < 0,0001$). Багряно-червоного та синюшного кольору еритеми, характерного для бешихи, при целюліті не спостерігалось взагалі. Для половини пацієнтів з целюлітом характерні явища лімфангаїту (41,2%) та регіонарного лімфаденіту (52,9%), чого не виявлено при бешиховому запаленні.

4. Некротизуючий фасциїт та бешиха. Відрізняє ці два захворювання те, що біль у спокої вірогідно частіше спостерігається при бешиховому запаленні – в два рази ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Майже всі хворі з бешихою мали скарги на біль розпираючого характеру (98,2%), при некротизуючому фасциїті таких скарг не спостерігалось взагалі.

При пальпації у 11,8% пацієнтів з некротизуючим фасциїтом виявлений біль поза межами інфільтрату, що не характерно для бешихи. Вірогідно більше хворих з некротизуючим фасциїтом мали яскраво-червоний ($F = 0,0156$; $P < 0,05$) та синюшний ($\chi^2 = 14,58$; $P = 0,0001$) колір еритеми. У більшості хворих з бешихою спостерігалась багряно-червона еритема (93,9%), що не характерно для фасциїту. При некротизуючому фасциїті – фіолетова (47,1%), яка не виявлена при бешиховому запаленні. При обох захворюваннях спостерігався «хрускіт» в тканинах, але більш характерним він був для некротизуючого фасциїту та спостерігався у 35,3% пацієнтів ($\chi^2 = 6,49$; $P = 0,0108$).

5. При підшкірному панариції на відміну від бешихи спостерігався млявий початок захворювання. Біль у спокої з вірогідно більшою частотою характеризував бешихове запалення ($F = 0,0238$; $P < 0,05$), як і біль розпираючого характеру ($F = 0,0060$; $P < 0,05$). Відрізнялась бешиха від підшкірного панариція наявністю у 98,2% пацієнтів болю при рухах та відсутністю болю пульсуючого характеру.

Виразлива болючість при пальпації спостерігалась у вірогідно більшій кількості хворих з бешихою – 98,2% проти 16,7% при панариції ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). При панариції у 91,7% пацієнтів виявлена болючість тільки в центрі інфільтрату, що також відрізняло цю патологію від бешихи. Гіперемія при панариції не мала чітких меж та не була значно поширеною, у той час, як при бешиховому запаленні – значно поширена, з чіткими межами та у третини хворих з бульбашками або фліктенами.

Для хворих з бешихою був вірогідно більш характерний багряно-червоний колір еритеми, так само, як для панарицію – яскраво-червоний ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Крім того, при бешиховому запаленні у 4,4% пацієнтів еритема взагалі була синюшного кольору.

6. Між бешихою та еризепелоїдом спостерігались деякі спільні ознаки. Проте між ними є багато відмінностей, за якими можна провести диференційну діагностику. Якщо при бешиховому запаленні хвороба починалася гостро у всіх хворих, то при еризепелоїді – лише у 7,1%, тоді як більшість хворих мала млявий (91,3%) або зтяжний (8,7%) початок.

Біль у спокої та біль при рухах, притаманні обом хворобам, але вірогідно частіше спостерігались при бешиховому запаленні ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). У всіх пацієнтів з еризепелоїдом біль носив обмежений характер та не характеризувався, як розпираючий, що відрізняло їх від хворих з бешихою.

При еризепелоїді гіперемія не була поширеною та не мала чітких меж. Бешиха відрізнялась значно поширеною гіперемією з чіткими межами. Бульбашки та фліктени у відсотковому співвідношенні частіше спостерігались у хворих з бешихою – 32,5% проти 7,1% при еризепелоїді, але статистичної різниці за цією ознакою між хворими не було ($F = 0,0635$; $P > 0,05$).

Багряно-червоний колір еритеми вірогідно частіше спостерігався при бешиховому запаленні ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Яскраво-червоний, навпаки, вірогідно частіше характеризував наявність еризепелоїду ($F = 0,0012$; $P < 0,05$). У 21,4% пацієнтів з еризепелоїдом виявлена рожева еритема, що не характерно для бешихи.

8. Бешиха та тромбофлебіт мали не так багато спільних симптомів, але в деяких випадках пацієнти також потребували диференційної діагностики.

Хворі з бешихою відрізнялись завжди гострим початком захворювання, а при тромбофлебіті у більшості випадків спостерігали млявий перебіг початку хвороби (91,3%), іноді, взагалі, зтяжний (8,7%). Біль у спокої вірогідно більше була характерною для бешихи ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). Майже всі хворі з бешихою скаржилися на біль розпираючого характеру (98,2%),

що не виявлено при тромбофлебіті.

При пальпації у половини пацієнтів з бешихою (47,4) виявлявся позитивний симптом флюктуації, не характерний для тромбофлебіту. У хворих на тромбофлебіт спостерігалась гіперемія у вигляді плям або смуг, що відрізняло їх від пацієнтів з бешихою. При тромбофлебіті у всіх пацієнтів була яскраво-червона еритема, яка при бешиховому запаленні спостерігалась лише у 1,7% випадків.

7. Бешиха та тромбоз глибоких вен. Диференційна діагностика між цими захворюваннями базувалась на наступних ознаках. У більшості пацієнтів з тромбозом (89,5%), як і з бешихою, хвороба починалася гостро, але серед них було 10,5%, у яких спостерігали млявий початок захворювання, що не характерно для бешихи. Біль при рухах вірогідно частіше спостерігалась саме у хворих з бешихою – в 6 разів ($F < 0,0001$; $P < 0,0001$). 99,1% пацієнтів з бешихою скаржилися на біль у спокої, який не характерний для тромбозу. Відмінністю бешихи також був позитивний симптом флюктуації у половини хворих (47,4%).

Гіперемія при тромбозах була без чітких меж, еритема рожева (10,5%) або з ліловим відтінком (68,4%), що одразу дозволяло виключити у хворого бешиху, яка характеризувалась значно поширеною гіперемією (99,1%) з бульбашками або фліктенами (32,5%) та багряно-червоним (93,9%), а іноді яскраво-червоним (1,7%) чи синюшним (4,4%), кольором еритеми.

ВИСНОВКИ

1. Критеріями при встановленні діагнозу бешихи є: гострий початок хвороби з лихоманкою, швидким підвищенням температури тіла, розвитком інтоксикаційного синдрому; рання поява суб'єктивних локальних відчуттів (біль, свербіж, печіння) з подальшим розвитком в цьому місці запальних змін; типова характеристика бешихової еритеми (яскрава еритема, з чіткими нерівними межами, крайовим валіком); наявність регіонарного лімфаденіту; виборча локалізація процесу (гомілки, обличчя); при рецидивуючій бешисі: наявність наслідків після перенесеної бешихи (лімфостази), не виразливий інтоксикаційний синдром і згладжений локальний статус; наявність супутніх захворювань, що сприяють розвитку бешихи; несприятливі професійні умови праці; перенесена в минулому бешиха, з урахуванням її давності, локалізації, тяжкості і кратності.

2. Математичне моделювання між бешихою та іншими захворюваннями, які мають в своїй клінічній картині подібні синдроми, може бути корисним при проведенні диференційної діагностики між ними.

Таблиця 1

Симптоматика основних хірургічних нозологічних одиниць, з якими слід диференціювати бешиху

Ознаки	Абсес, n = 208		Флегмона, n = 203		Гематома після травми, n = 44		Целолют, n = 51		Некротизуючий фасцит, n = 17		Панаритій підшкірний, n = 12		Еризипелойд, n = 14		Тромбофлебїт, n = 23		Тромбоз глибоких вен, n = 19	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характеристика початку хвороби																		
Гострий	199	95,7	203	100,0	27	61,4	47	92,2	17	100,0	-	-	1	7,1	-	-	17	89,5
Млявий перебіг	9	4,3	-	-	14	31,8	-	-	-	-	12	100,0	10	71,5	21	91,3	2	10,5
Згяжаний перебіг	-	-	-	-	3	6,8	4	7,8	-	-	-	-	3	21,4	2	8,7	-	-
Характеристика більового синдрому																		
Біль у спокої	194	93,3	203	100,0	-	-	21	41,2	8	47,1	10	83,3	6	42,8	12	52,2	-	-
Біль при рухах	208	100,0	203	100,0	21	47,7	26	50,9	15	88,2	-	-	8	57,1	23	100,0	3	15,8
розпирюючого характеру	196	94,2	199	98,0	4	9,1	-	-	-	-	9	75,0	-	-	-	-	18	94,7
Пульсуючого характеру	189	90,9	188	92,6	-	-	-	-	-	-	8	66,7	-	-	-	-	-	-
Обмежений біль	-	-	-	-	19	13,2	-	-	-	-	-	-	14	100,0	-	-	-	-
Дані пальпації																		
Виразлива болочість	137	65,9	203	100,0	-	-	24	47,1	17	100,0	2	16,7	14	100,0	23	100,0	19	100,0
Тільки в центрі інфільтрату	201	96,6	-	-	39	88,6	-	-	-	-	11	91,7	-	-	-	-	-	-
Поза межами	-	-	4	1,9	-	-	-	-	2	11,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Наявність флюктуації	184	88,5	177	87,2	15	34,1	-	-	-	-	6	50,0	-	-	-	-	-	-
Гіперемія																		
Не має чітких меж	208	100,0	203	100,0	44	100,0	17	33,3	-	-	12	100,0	14	100,0	-	-	19	100,0
Значно поширена	-	-	-	-	-	-	23	45,1	17	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-
У вигляді плям або смуг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24	100,0	-	-
З бульбашками або фліктенами	-	-	-	-	-	-	19	27,3	3	17,6	-	-	1	7,1	-	-	-	-
Колір еритеми																		
Багряно-червоний	201	96,6	203	100,0	11	25,0	-	-	-	-	1	8,3	2	14,3	-	-	-	-
Рожевий	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	21,4	-	-	2	10,5
Яскраво-червоний	7	3,4	-	-	33	75,0	32	62,7	4	23,5	11	91,7	4	28,6	24	100,0	-	-
З ліловим відтінком	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	68,4
Синюшого кольору	-	-	-	-	-	-	-	-	7	41,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Фіолетового кольору	-	-	-	-	-	-	-	-	8	47,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Явища лімфангоїту	-	-	43	21,2	-	-	21	41,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Регіональна лімфаденопатія	-	-	-	-	-	-	27	52,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Хрускіт» в тканинах	-	-	-	-	-	-	-	-	6	35,3	-	-	-	-	-	-	-	-

Симптоматика деяких не хірургічних нозологічних одиниць, з якими слід диференціювати бешпу

Ознаки	Оперізуючий лишай, n = 12		Вузливата еритема, n = 14		Флеботодермія, n = 11		Хвороба Лайма, n = 9		Геморагічний васкуліт (шкірний тип), n = 13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Характеристика початку хвороби										
Гострий	4	33,3	14	100,0	11	100,0	9	100,0	11	84,6
Млявий перебіг	9	75,0	-	-	-	-	-	-	2	15,4
Затяжний перебіг	2	16,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Характеристика більового синдрому										
Біль у спокої	10	83,3	14	100,0	11	100,0	9	100,0	13	100,0
Біль при рухах	-	-	14	100,0	-	-	-	-	-	-
Оозипраючого характеру	4	33,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Пульсуючого характеру	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Обмежений біль	1	8,3	-	-	9	81,8	-	-	-	-
Дані пальпaції										
Виразлива болочіть	12	100,0	-	-	-	-	-	-	13	100,0
Тільки в центрі інфільтрату	-	-	14	100,0	9	81,8	9	100,0	-	-
Поза межами	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Наявність флюктуації	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гіперемія										
Не має чітких меж	9	75,0	14	100,0	11	100,0	9	100,0	11	84,6
Значно поширена	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
У вигляді плям або смуг	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
З бульбашками або фліктенами	7	55,3	-	-	-	-	-	-	3	23,1
Симетрична	-	-	12	85,7	-	-	-	-	-	-
Колір еритеми										
Багряно-червоний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Рожевий	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Яскраво-червоний	12	100,0	14	100,0	11	100,0	9	100,0	-	-
З ліловим відтінком	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Синюшого кольору	-	-	3	21,4	-	-	-	-	7	63,6
Фіолетового кольору	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Явища лімфангоїту	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Регіональна лімфаденопатія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Хрускіт» в тканинах	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

REFERENCES

1. Brazhnik EA, Ostroushko AP. Erysipelas in a surgical practice. Scientific review. Medical sciences. 2016; 4: 14–17 [in Russian].
2. Plavunov NF, Kadyshev VA, Chernobrovkina Tya, et al. Diagnosticheskoe znachenie ekzantem pri infekcionnyh zabollevaniyah na dogospitalnom etape. Arhiv vnutrennej mediciny. 2016; 6 (3): 36–41 [in Russian].
3. Ratnikova LI, Ship SA, Ivankova GI, et al. Differencialnaya diagnostika rozhi s zabollevaniyami hirurgicheskogo profilya. Zhurn. infektologii. 2016; 8 (2): 80–81 [in Russian].
4. Blagney LP, Avdeeva MG, Kovalevskaya OI, Kozyrev EV. Peculiarities of erysipelas in different age groups. Proceedings of the IX Annual Russian Congress on infectious diseases with international participation. Moscow. 2017; 43 [in Russian].
5. Lisko OB, Satarova SA, Perminova TA, Gavrilova IB. Rozha, kak socialno-medicinskaya problema na sovremennom etape. Mat. IX Ezheg. Vseros. Kongressa po infekcionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem. Moskva. 2017; 155 [in Russian].
6. Ratnikova LI, Ship SA, Dubovikova TA, Barsukova DN. Rozha: osobennosti sovremennogo techeniya i novye vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii. Yuzhno-uralskij medicinskij zhurnal. 2016; 2: 12–17 [in Russian].
7. Erovičenkov AA, Domonova EA, Potekaeva SA. Sovremennye molekulyarno-biologicheskie metody v izuchenii etiologii bulleznno-gemorragicheskoy formy rozhi nizhnih konechnostej. Infekc. bol. 2016; 14 (2): 6–12 [in Russian].
8. Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P, et al. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. Int J Dermatol. 2010; 49 (9): 1012–1017. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04464.x.
9. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, et al. Herpes Simplex Virus Type 1 Shedding in Tears and Nasal and Oral Mucosa of Healthy Adults. Sexually Transmitted Diseases. 2016; 43 (12): 756–760. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000522.
10. Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. Clin Microbiol Rev. 2016; 29 (1): 149–161. doi: 10.1128/CMR.00043-15.
12. Massone C, Fink-Puches R, Cerroni L, Massone C. Atypical clinical presentation of primary and secondary cutaneous follicle center lymphoma (FCL) on the head characterized by macular lesions. J Am Acad Dermatol. 2016; 75 (5): 1000–1006. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.039.
13. Yang SS, Chandran NS, Huang JX. A fatal case of «bullous erysipelas-like» pseudomonas vasculitis. Indian Journal Dermatology. 2016; 61 (1): 120 p.: doi 10.4103/0019-5154.174095.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.10)О. М. Линник^{1,2}, Г. П. Козинець^{1,2}, О. І. Осадча²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ, Україна²Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»
Київ, УкраїнаO. M. Lynnyk^{1,2}, H. P. Kozynets^{1,2}, O. I. Osadcha²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine
Kyiv, Ukraine²Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine
Kyiv, Ukraine

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ІНГІБІТОРА ПРОТЕАЗ У ПАЦІЄНТІВ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Results of protease inhibitor instructions in patients in acute burning disease

Реферат

Мета роботи. Визначити клінічну ефективність використання препарату інгібітора протеаз у пацієнтів з опіками.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати досліджень, виконаних у 32 пацієнтів з поверхневими та глибокими опіками: 12 пацієнтів основної групи, яким застосовувався в комплексному лікуванні препарат інгібітора протеаз, та 20 групи порівняння, яким поводилось лікування за стандартною схемою.

Всім пацієнтам визначався вміст кальпаїнів, α -1 інгібітора протеаз (α -1-ІП), α -2 макроглобуліна (α -2-МГ) та фактора некрозу пухлин α (TNF- α) в периферичній крові.

Результати. Зниження протеолітичної активності крові у пацієнтів основної групи визначалось у вигляді зниження рівня кальпаїнів у 1,16 рази ($50,51 \pm 10,32$ мкЕкв/хв на 10–16 добу порівняно з вихідним рівнем $58,83 \pm 3,62$ мкЕкв/хв на 1–4 добу після травми), в той час як у групі порівняння показники вмісту кальпаїнів не мали тенденцію до зниження. При порівнянні показників TNF- α основної групи та групи порівняння встановлено, що значення основної групи були достовірно нижчі у 1,15 рази на 5–9 добу ($245,33 \pm 10,36$ пг/мл та $281,2 \pm 13,67$ пг/мл) і нижчі у 1,08 рази на 10–16 добу ($236,60 \pm 8,78$ пг/мл та $256,35 \pm 15,70$ пг/мл). Застосування улінастатину призвело до менш вираженого зниження рівня інгібіторів

Abstract

The purpose of the study. Was to determine the clinical efficiency of proteinase inhibitor usage in patients with burns.

Materials and methods. The results of studies performed in 32 patients with superficial and deep burns were analyzed: 12 patients of the main group, whom were used the proteinase inhibitor drug in the complex treatment, and 20 comparison groups, who were treated according to the standard scheme. The content of calpains, α -1 proteinase inhibitor (α -1-IP), α -2 macroglobulin (α -2-MG) and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients' peripheral blood were determined.

Results. The decrease in proteolytic activity of blood in patients of the main group was determined as a decrease in calpain levels by 1,16 times ($50,51 \pm 10,32$ μ Eq/min on the 10–16 day compared to baseline $58,83 \pm 3,62$ μ Eq/min on the 1–4 day after injury), while in the comparison group indicators of calpain content did not tend to decrease. Comparing the TNF- α values of the main group and the comparison group, it was found that the values of the main group were significantly lower 1,15 times on the 5–9 day ($245,33 \pm 10,36$ pg/ml and $281,2 \pm 13,67$ pg/ml) and 1,08 times lower on the 10–16 day ($236,60 \pm 8,78$ pg/ml and $256,35 \pm 15,70$ pg/ml). The usage of ulinastatin led to a less pronounced decreasing in proteinase inhibitors levels: α -1-IP ($79,31 \pm 1,54$ μ mol/l of the main group compared with $72,1 \pm 7,8$ μ mol/l of the

протеаз: α -1-ІІІ ($79,31 \pm 1,54$ мкмоль/л основної групи порівняно з $72,1 \pm 7,8$ мкмоль/л групи порівняння на 5–9 добу після травми та $75,34 \pm 5,13$ мкмоль/л основної групи порівняно з $68,0 \pm 4,9$ мкмоль/л групи порівняння на 10–16 добу після травми), α -2-МГ ($2,63 \pm 0,24$ г/л основної групи порівняно з $2,2 \pm 0,4$ г/л контрольної групи на 10–16 добу після травми).

Висновки. Результати дослідження свідчать, що препарат інгібітора протеаз, включений до стандартної схеми лікування гострого періоду опікової хвороби, оптимізує протеолітичну активність периферичної крові, сприяє оптимальному розвитку запальної реакції, гальмує розвиток ендотеліальної дисфункції.

Ключові слова: опікова хвороба, інгібітори протеаз, запалення, цитокіни.

ВСТУП

Опікова травма (ОТ) залишається важливою медичною проблемою, яку необхідно вирішити не лише тому що через неї щорічно майже 11 млн людей у всьому світі потребують медичної допомоги, а й через той факт, що ОТ призводить до підвищення ризику сепсису, прогресування до септичного шоку та поліорганної дисфункції [1]. Сепсис і синдром поліорганної дисфункції продовжують залишатися провідними причинами смертності, пов'язаної з опіками [2]. Важка опікова травма призводить як до місцевих, так і до загальних порушень у системі обміну речовин. Наявність в опіковій рані некротичних тканин слугує пусковим фактором синдрому системної запальної відповіді з перших годин після травми [3]. Запальні та стресові реакції характеризуються підвищеним рівнем цитокінів, хемокінів та білків гострої фази, а також гіперметаболічним станом [4]. Залежно від масштабу ушкодження, початкова реакція організму одразу після опіку подібна до реакції після багатьох інших запальних станів, викликаних руйнуванням тканин, таких як травма або велика хірургічна операція, що допомагає ініціювати відновлення тканин та загальне загоєння рани. Серед факторів, які забезпечують зв'язок місцевих та загальних змін при запаленні, найбільше значення мають реактанти гострої фази. Ці речовини (С-реактивний білок, TNF- α , інтерлейкін-1, α -1-глікопротеїд, трансферин та ін.), які неспецифічні для запалення і з'являються при кожній травмі [5]. Однак після важких опіків запальний каскад може виникати кілька разів, наприклад, внаслідок оперативних втручань в ранньому періоді опікової хвороби, або внаслідок наступних інфекційних ускладнень. Визначення взаємопов'язаних дій медіаторів та кінцевих точок їх докладання в патогенезі опікової хвороби дозволить розробити ефективні схеми

лікування, потенційною мішенню яких є каскад реакцій запалення [6].

Відомо, що в таких клітинних реакціях як апоптоз, проліферація, адгезія та рухливість позаклітинного матриксу, що мають відношення до патофізіологічних процесів при запаленні та репарації беруть участь кальпаїни. Вони належать до сімейства кальційзалежних цистеїнових протеаз, беруть участь у адгезії та міграції запальних клітин, вивільненні прозапальних медіаторів та резистентності до протизапальних факторів [7]. Регуляція активності протеаз в організмі здійснюється їх інгібіторами, серед яких особливо важливу роль відіграють α -1-інгібітор протеаз (α -1-ІІІ) і α -2-макроглобулін (α -2-МГ) Підвищення концентрації α -1-ІІІ та α -2-МГ при запаленні відбувається внаслідок підвищеного надходження цих білків в кров, з якої вони досягають ушкоджених тканин, де швидко взаємодіють з вивільненими з клітин протеазами [8]. Основна фізіологічна функція білка гострої фази α -1-ІІІ полягає в інгібуванні нейтрофільних протеаз, зокрема колагенази та еластази, що вивільняються при активації та руйнування гранулоцитів, а отже в гальмуванні тканинного протеолізу [9]. Альфа-2-макроглобулін (α -2-МГ) – це великий глікопротеїн плазми, який функціонує як інгібітор протеази широкого спектру дії, зв'язує декілька видів цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та IL-1 β . Тому α -2-МГ може відігравати важливу роль у взаємодії між кількома цитокінами та процесом запалення [10]. Дисбаланс у системі «протеази – інгібітори протеази» виникає як в результаті підвищеної продукції або активності протеаз, так і в результаті інактивації або зниженої продукції їх інгібіторів. Надлишок протеаз, джерелом яких є клітини ефектори запалення, порушує протеазний інгібіторний баланс.

Conclusion. The results of the study indicate that the proteinase inhibitor drug included in the standard treatment regimen for acute burns optimizes the proteolytic activity of peripheral blood, promotes the inflammatory response optimal development, inhibits the endothelial dysfunction development.

Keywords: burn disease, proteinase inhibitors, inflammation, cytokines.

лікування, потенційною мішенню яких є каскад реакцій запалення [6].

Відомо, що в таких клітинних реакціях як апоптоз, проліферація, адгезія та рухливість позаклітинного матриксу, що мають відношення до патофізіологічних процесів при запаленні та репарації беруть участь кальпаїни. Вони належать до сімейства кальційзалежних цистеїнових протеаз, беруть участь у адгезії та міграції запальних клітин, вивільненні прозапальних медіаторів та резистентності до протизапальних факторів [7]. Регуляція активності протеаз в організмі здійснюється їх інгібіторами, серед яких особливо важливу роль відіграють α -1-інгібітор протеаз (α -1-ІІІ) і α -2-макроглобулін (α -2-МГ) Підвищення концентрації α -1-ІІІ та α -2-МГ при запаленні відбувається внаслідок підвищеного надходження цих білків в кров, з якої вони досягають ушкоджених тканин, де швидко взаємодіють з вивільненими з клітин протеазами [8]. Основна фізіологічна функція білка гострої фази α -1-ІІІ полягає в інгібуванні нейтрофільних протеаз, зокрема колагенази та еластази, що вивільняються при активації та руйнування гранулоцитів, а отже в гальмуванні тканинного протеолізу [9]. Альфа-2-макроглобулін (α -2-МГ) – це великий глікопротеїн плазми, який функціонує як інгібітор протеази широкого спектру дії, зв'язує декілька видів цитокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) та IL-1 β . Тому α -2-МГ може відігравати важливу роль у взаємодії між кількома цитокінами та процесом запалення [10]. Дисбаланс у системі «протеази – інгібітори протеази» виникає як в результаті підвищеної продукції або активності протеаз, так і в результаті інактивації або зниженої продукції їх інгібіторів. Надлишок протеаз, джерелом яких є клітини ефектори запалення, порушує протеазний інгібіторний баланс.

Улінастатин є полівалентним інгібітором протеази серину типу Кунітц, знайденим в сечі

та крові людини. Улінастатин інгібує вивільнення нейтрофільними гранулоцитами еластази, секрецію прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, TNF- α та ін. Він інгібує коагуляцію та фібриноліз і сприяє мікроперфузії, має властивість стабілізувати лізосомальну мембрану та скорочувати виробництво вільних кисневих радикалів [11, 12]. Для запобігання розвитку процесів патологічного запалення та апоптозу і пов'язаних з цим змін слід передбачити можливість регуляції протеолізу із застосуванням інгібіторів протеаз в структурі лікування пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби.

МЕТА РОБОТИ

Визначити клінічну ефективність використання препарату інгібітора протеази у пацієнтів з опіками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 12 пацієнтів віком від 24 до 55 років, з них 11 чоловіків і 1 жінка, з поверхневими та глибокими опіками площею від 10% до 45% (глибоких до 10%), яким застосовувався в комплексному лікуванні препарат інгібітора протеаз (улінастатин). До групи порівняння увійшло 20 пацієнтів від 19 до 57 років, серед них 17 чоловіків і 3 жінки, з поверхневими та глибокими опіками від 10% до 43%, яким застосовувалось лікування за стандартною схемою. Обстежені підписали інформовані згоди, в яких передбачені заходи з дотримання принципів медичної етики та безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципу Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та Законів України.

Всім пацієнтам проводилось визначення вмісту кальпаїнів, α -1-ІІІ, α -2-МГ та TNF- α в периферичній крові. Для визначення активності кальпаїнів, α -1-ІІІ в якості субстрату використовували альбумін сироватки бика (БСА), для визначення α -2-МГ – протамінсульфат [8]. Визначення вмісту кальпаїнів проводилось за допомогою протеолітичної реакції: досліджувані зразки вносили в лунки полістиролової плашки з імібілізованим комплексом пероксидази хрону і БСА в дублікаті, потім до одного додавали CaCl_2 та цистеїн з отриманням кінцевої концентрації 5 мМ, до другого – етилендіамінтетраацетат з отриманням кінцевої концентрації 10 мМ. Для визначення вмісту α -2-МГ після проведення реакції утворення комплексу протеаза-інгібітор протеази до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом соєвий інгібітор трипсину (150 мкг/мл) та інкубували 5 хвилин при 37 °С для зв'язування вільних протеаз. Рівень α -2-МГ у зразках розра-

ховували за остаточною активністю трипсину, зв'язаного з α -2-МГ. Оцінку показників проводили в мікроеквівалентах задіяних хімічних зв'язків за хвилину, що відповідає активності 1 мг/л трипсину в 1 хв [13, 14].

Визначення показників проводились в гострому періоді опікової хвороби: шоківому періоді на 1–4 добу (вихідні показники), в стадії опікової токсемії на 5–9 добу після травми та в стадії септикотоксемії на 10–16 добу (після завершення курсу застосування препарату). Застосування препарату улінастатину проводилось з 3–4 доби з моменту опікової травми двічі на добу (один раз на 12 годин) протягом 5 діб. Вміст флакону 4 мл, що містить 100000 МО улінастатину, відновлювали у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно краплинно протягом 1 години. Препарат достатньо добре переносився пацієнтами, не викликав алергічних реакцій та ускладнень місцевого чи загального характеру. У деяких пацієнтів відмічались диспептичні прояви, які купувались медикаментозно. Всі лікувальні заходи (медикаментозна терапія та хірургічне лікування) проводились за стандартною схемою.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням методів варіаційної статистики з обчисленням середніх величин (M) і оцінкою середньої похибки (m), достовірними вважали результати при $p < 0,05$ з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать отримані нами дані, при застосуванні традиційних схем терапії у постраждалих з опіками відзначається високий рівень вмісту білків гострої фази – інгібіторів протеаз – α_1 -ІІІ і α_2 -МГ. Зокрема, вміст α_1 -ІІІ протягом усього періоду дослідження залишається підвищеним більш ніж в 9 разів ($68,0 \pm 4,9$ мкмоль/л на 10–16 добу). Вміст α_2 -МГ підвищується в 1,63 рази ($p < 0,0001$) порівняно зі здоровими особами (до $3,1 \pm 0,45$ г/л проти $1,9 \pm 0,2$ г/л у здорових осіб) на 1–4 добу після травми, а в подальшому встановлена тенденція до зниження його рівня. Не дивлячись на підвищений вміст білків – інгібіторів протеаз в перші строки дослідження, кількість їх напевно є недостатньою, внаслідок чого зберігається виражений запальний процес, високий протеоліз. В той же час збільшення вмісту білків-інгібіторів α_1 -ІІІ та α_2 -МГ є недостатнім для нейтралізації підвищеної активності протеаз. В подальшому зниження досліджуваних показників відносно вихідних значень свідчить про декомпенсацію активності системи протеаза-інгібітори протеолізу.

В той час встановлено значне підвищення вмісту кальпаїнів протягом всього терміну досліджень по відношенню до референтних зна-

чень, з найбільшим проявом на 5–9 добу. Значення показників TNF- α у пацієнтів групи порівняння більше ніж в 10 разів перевищували референтні значення протягом всього терміну дослідження ($256,35 \pm 15,70$ пг/мл на 10–16 добу), причому найвищого рівня показник досяг на 5–9 добу ($281,2 \pm 13,67$ пг/мл).

Отримані результати свідчать, що у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби відзначаються істотні порушення гуморальної резистентності, спостерігається виражена запальна реакція, відображенням чого є значне підвищення рівня α_1 -ІІІ (у 11,85, 9,74 та 9,19 рази відносно показників здорових осіб, відповідно термінам досліджень) при менш вираженому підвищенні α_2 -МГ (у 1,63, 1,58, 1,16 рази відповідно), а також значне підвищення рівнів прозапального цитокіну TNF- α (у 10,95, 11,62 та 10,59 рази відповідно). Виявлене нами порушення протеолітичної активності може бути пов'язано з розвитком процесів апоптозу, при якому мають тенденцію накопичуватися модифіковані білки [15]. Для деяких типів клітин характерна виражена активація протеаз, в тому числі підвищується активність кальпаїнів, що сприяє розвитку дегенеративних процесів. Виявлена активація α -1-ІІІ в сироватці крові в ранні строки дослідження з подальшим зниженням його рівня на 5–9 та 10–16 добу. Зниження концентрацій α -2-МГ та α -1-ІІІ на 5–9 та 10–16 добу розвитку опікової хвороби може бути пов'язане зі змінами проникності судинної стінки і їх виходом з опікової рани, а також зумовлене їх основною фізіологічною функцією – зв'язуванням з протеазами та виведенням з судинного русла. Також різке

зниження рівня α -1-ІІІ може бути пов'язане з підсиленням утворенням окисних речовин під дією протеолітичних ферментів.

Зниження рівня α -2-МГ при підвищеному рівні активності кальпаїнів та рівня TNF- α в сироватці крові при опіках є однією з причин активації апоптозу клітин неспецифічної резистентності, що зумовлює зниження протимікробного захисту та підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень. В той же час активація кальпаїнів призводить до підвищення вмісту активних радикалів кисню та утворення супероксидних радикалів, що зумовлюють прогресування патологічних станів метаболічного дистресу у пацієнтів з опіками. Розвиток процесів окислення призводить до порушення гомеостазу Ca^{2+} і може обумовлювати збільшення активності кальпаїнів. Слід також зазначити, що високий рівень TNF- α та активація кальпаїнів може сприяти прогресуванню вазоконстрикторних реакцій, апоптозу ендотеліальних клітин, підвищенню агрегації тромбоцитів і відповідно підсиленню прокоагулянтних властивостей судин. Поєднання цих факторів призводить до поглиблення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів в гострому періоді опікової хвороби.

При дослідженні вмісту інгібіторів протеолізу у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння нами встановлено підвищення вмісту α_1 -ІІІ протягом всього дослідження по відношенню до референтних значень. При цьому встановлена тенденція до зниження цих показників відносно вихідних значень з мінімальними показниками на 10–16 добу.

Таблиця 1

Показники гуморальної резистентності у пацієнтів з опіками (група порівняння), $M \pm m, n = 12$

Досліджувані показники	Строки дослідження після травми, доба			Показники здорових осіб, $n = 20$
	1–4	5–9	10–16	
α_1 -ІІІ, мкмоль/л	$87,7 \pm 7,9$ $p^* < 0,0001$	$72,1 \pm 7,8$ $p^* < 0,0001$	$68,0 \pm 4,9$ $p^* < 0,0001$	$7,4 \pm 0,3$
α_2 -МГ, г/л	$3,1 \pm 0,45$ $p^* = 0,021187$	$3,0 \pm 0,5$ $p^* = 0,050271$	$2,2 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$
Кальпаїни, мкЕкв/хв	$59,22 \pm 3,26$ $p^* < 0,0001$	$61,51 \pm 5,49$ $p^* < 0,0001$	$60,12 \pm 7,17$ $p^* < 0,0001$	$10,9 \pm 1,7$
TNF- α , пг/мл	$265,0 \pm 11,55$ $p^* < 0,0001$	$281,2 \pm 13,67$ $p^* < 0,0001$	$256,35 \pm 15,70$ $p^* < 0,0001$	$24,2 \pm 6,0$

Примітка: p^* – достовірність різниці відносно показників здорових осіб

В той час при визначенні вмісту α_2 -МГ в сироватці крові у пацієнтів основної групи нами встановлена тенденція до підвищення його активності порівняно з показниками здорових осіб протягом всього дослідження ($p < 0,0001$). При цьому встановлено, що показники вмісту α_2 -МГ

на 5–9 добу після травми у основної групи були нижчі за показники відповідного періоду групи порівняння у 1,14 рази, а на 10–16 добу – перевищували значення групи порівняння в 1,19 рази.

При дослідженні вмісту кальпаїнів у периферичній крові у пацієнтів основної групи нами

встановлено підвищення його показників відносно референтних значень в 5,4 рази ($p < 0,0001$). В подальшому була визначена тенденція до зниження рівня кальпаїнів у 1,16 рази відносно вихідного рівня ($50,51 \pm 10,32$ мкЕкв/хв на 10–16 добу порівняно з вихідним рівнем $58,83 \pm 3,62$ мкЕкв/хв на 1–4 добу після травми), в той час як у групі порівняння показники вмісту кальпаїнів не мали тенденцію до зниження. Пригнічення активності кальпаїнів сприяло гальмуванню розвитку дисфункції ендотелію, серцево-судинних ускладнень, послаблювало реакції запалення [16].

При дослідженні вмісту TNF- α у пацієнтів

основної групи встановлене значне підвищення його рівня більше ніж в 9,78 рази відносно референтних значень протягом всього періоду дослідження. При цьому встановлена тенденція до зниження цього показника відносно вихідних значень на 10–16 добу (з $252,58 \pm 11,97$ пг/мл на 1–4 добу до $236,60 \pm 8,78$ пг/мл). При порівнянні показників TNF- α основної групи та групи порівняння встановлено, що значення основної групи були нижчі у 1,15 рази на 5–9 добу ($245,33 \pm 10,36$ пг/мл та $281,2 \pm 13,67$ пг/мл, $p = 0,04884$) і нижчі у 1,08 рази на 10–16 добу ($236,60 \pm 8,78$ пг/мл та $256,35 \pm 15,70$ пг/мл).

Таблиця 2

Показники гуморальної резистентності пацієнтів з опіками (основна група),

M \pm m, n = 12

Досліджувані показники	Строки дослідження після травми, доба			Показники здорових осіб, n = 20
	1–4	5–9	10–16	
α_1 -ІІІ, мкмоль/л	$81,96 \pm 1,83$ $p^* < 0,0001$	$79,31 \pm 1,54$ $p^* < 0,0001$	$75,34 \pm 5,13$ $p^* < 0,0001$	$7,4 \pm 0,3$
α_2 -МГ, г/л	$2,91 \pm 0,08$ $p^* < 0,0001$	$2,63 \pm 0,14$ $p^* = 0,005635$	$2,63 \pm 0,24$ $p^* = 0,026572$	$1,9 \pm 0,2$
Вміст кальпаїнів Мк Екв/хв	$58,83 \pm 3,62$ $p^* < 0,0001$	$52,93 \pm 7,51$ $p^* < 0,0001$	$50,51 \pm 10,32$ $p^* = 0,000711$	$10,9 \pm 1,7$
TNF- α , Пг/мл	$252,58 \pm 11,97$ $p^* < 0,0001$	$245,33 \pm 10,36$ $p^* < 0,0001$ $p^{**} = 0,048840$	$236,60 \pm 8,78$ $p^* < 0,0001$	$24,2 \pm 6,0$

Примітки: p^* – достовірність різниці відносно показників здорових осіб, p^{**} – достовірність різниці відносно відповідних показників осіб групи порівняння

ВИСНОВКИ

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що у пацієнтів основної групи застосування улінастатину в комплексному лікуванні в ранньому періоді опікової хвороби сприяє зменшенню проявів запальної реакції, оптимізації процесів протеолізу, зумовлює інактивацію надлишкової продукції нейтральних протеаз та має протизапальний ефект. В той час збереження рівня α_2 -МГ на підвищеному рівні на тлі тенденції до зниження активності кальпаїнів зменшує ризик розвитку ушкоджень і гіпертрофії судин, периваскулярному запаленню і фіброзу тканини, таким чином зменшуючи ушкоджуючий вплив на ендотелій судин.

Використання в комплексному лікуванні пацієнтів з опіковою хворобою лікарських засобів,

які містять улінастатин, забезпечує регуляцію протеолізу, оптимізує протеолітичну активність периферичної крові та сприяє оптимальному розвитку запальної реакції, зниженню ризику апоптичних змін клітин. Улінастатин діє як агент для контролю за запаленням, пригнічує надмірне утворення супероксидних аніонних радикалів в крові, окисний стрес, ранне запалення, таким чином сприяючи гальмуванню розвитку дисфункції ендотелію у пацієнтів в ранньому періоді опікової хвороби.

Виходячи з наведених даних, в якості включення до схеми лікування хворих в ранньому періоді опікової хвороби можна розглянути можливість регуляції протеолізу та проявів запалення за допомогою застосування препарату інгібітору протеази – улінастатину.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates. 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
2. Cannon, AR, Akhtar S, Hammer A M [et al.]. Effects of Mesalamine Treatment on Gut Barrier

Integrity After Burn Injury. Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association. 2016; 37 (5): 283–292. <https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000396>.

3. Greenhalgh DG. Management of Burns. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13; 380 (24): 2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442. PMID: 31189038.
4. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, & Logsetty S. Burn injury. *Nature reviews. Disease primers.* 2020; 6 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>.
5. Kozinets GP, Osadchaya OI, Kovalenko OM, Lynnyk OM. Wound Process Influence on Formation Systemic Inflammatory Response and Early Sepsis in Patients with Burns in Acute Period of Burn Disease. *Modern medical technologies.* 2019; 41 (2/3): 13–20.
6. Shupp JW, Nasabzadeh TJ, Rosenthal DS, Jordan MH, Fidler P, Jeng JC. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression. *J Burn Care Res.* 2010 Nov-Dec; 31 (6): 849–73. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181f93571. PMID: 21105319.
7. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A, Peltier J. Les calpaïnes participent au développement de la réaction inflammatoire [Calpains participate in inflammatory reaction development]. *Med Sci (Paris).* 2003 Jan; 19 (1): 71–6. French. doi: 10.1051/medsci/200319171. PMID: 12836194.
8. Veremeyenko KN Goloborodko OP, Kizim AI. Proteolysis: norm and pathology. *Kyiv: Zdorov'ya;* 1988. 198 p.
9. Janciauskiene S, Wrenger S, Immenschuh S [et al.]. The Multifaceted Effects of Alpha1-Antitrypsin on Neutrophil Functions. *Front Pharmacol.* 2018 Apr 17; 9: 341. doi: 10.3389/fphar.2018.00341. PMID: 29719508; PMCID: PMC5914301.
10. Shimomura R, Nezu T, Hosomi N, [et al.]. Alpha-2-macroglobulin as a Promising Biological Marker of Endothelial Function. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Apr 1; 25(4): 350–358. doi: 10.5551/jat.41335. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29093276; PMCID: PMC5906188.
11. Suhas VA, Arvind MV. Impact of Ulinastatin on Outcomes in Acute Burns Patients. *J Burn Care & Research.* 2018 January-February; 39 (1). 109–116.
12. Liu D, Yu Z, Yin J [et al.]. Effect of ulinastatin combined with thymosin alpha1 on sepsis: A systematic review and meta-analysis of Chinese and Indian patients. *J Crit Care.* 2017 Jun; 39: 259–266. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.12.013. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28069319.
13. Vinogradova RP. Measuring units of enzyme activity. *Ukr. Biokhim. Zhurnal.* 1999; 71 (2): 96–99.
14. Samokhina LM, Topchiy II, Nesen AA. Calpains in the proteinase-proteinase inhibitor system in hypertension and chronic kidney disease. *World of Medicine and Biology,* 2011; 7 (3): 116–121.
15. Dubinina EE, Pustygina AV. Oxidative modification of proteins, its role in pathologic states. *Ukr Biokhim Zh.* 2008 Nov-Dec; 80 (6): 5–18.
16. Starodub NF, Samokhina LM, Koval SN, Snegurskaya IA. Calpains: general characteristics and role in various states of the organism. *Ukr. Biochim.Zh.* 2014 Jan-Feb; 86 (1): 5–20.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.11](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.11)**А. Г. Круть, О. К. Толстанов, В. В. Горачук**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ, Україна**A. G. Krut, O. K. Tolstanov, V. V. Horachuk**Shupik National Healthcare University of Ukraine
Kyiv, Ukraine

РЕСУРСНА ПІДТРИМКА СЕРТИФІКОВАНИХ СИСТЕМ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

Resource support of certified quality management systems of dental care

Реферат

Стандарти на системи управління якістю вимагають підтримки ресурсами: людськими, інфраструктурними, середовища процесів, знаннями, компетентністю, обізнаністю, інформуванням, задокументованою інформацією.

Мета дослідження. Здійснити системний аналіз управління ресурсами в сертифікованих системах управління якістю закладів стоматологічного профілю; запропонувати напрями його удосконалення.

Матеріали та методи. Форми № 17, 20 державної статистичної звітності; внутрішні документи комунальних некомерційних підприємств: «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»; Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»; «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради» (усього 37 од.). Методи: медико-статистичний; системного підходу; контент і порівняльного аналізу; графічний.

Результати. Установлено, що заклади забезпечені висококваліфікованими компетентними медичними кадрами, однак серед посад і фізичних осіб фахівців відсутні гігієністи зубні, що перенавантажує лікарів-стоматологів більш простими профілактичними процедурами. Не відбувається широкого залучення працівників до позаштатних організаційних структур, моніторингу та внутрішнього аудиту процесів і системи управління якістю. Технології стоматологічної допомоги регламентовані розробленими у 2004 році галузевими стандартами на основі фахового консенсусу. Зовнішні

Abstract

Standards for quality management systems require support for the system resources: human, infrastructure, process environment, knowledge, competence, awareness, communication, documented information.

Purpose of the study. To conduct a systematic analysis of resource management in certified quality management systems of dental institutions; suggest ways to improve it.

Materials and methods. Forms № 17, 20 of the state statistical reporting, internal documents of municipal non-profit enterprises: «Zhytomyr Regional Dental Medical Association»; Kharkiv Regional Council «Regional Dental Clinic»; «Chernihiv Regional Dental Clinic of the Chernihiv Regional Council» were used (a total of 37 units). Methods: medical and statistical; system approach; content and comparative analysis; graphic.

Results. It has been established that the institutions are provided with highly qualified competent medical staff, but there are no dental hygienists among the positions and individuals of specialists, which overloads dentists with simpler preventive procedures. At the same time, preventive measures are important to prevent the development of caries, periodontitis and diseases of the oral mucosa. There is no widespread involvement of employees in freelance organizational structures, monitoring and internal audit of processes and quality management systems. Heads of institutions did not organize the development and implementation of local clinical protocols based on evidence data. Dental care technologies are regulated by industry standards developed

та внутрішні взаємодії закладів і їх структурних підрозділів нечітко визначені; є дефіцит медичного обладнання; обмежено використання сучасних цифрових технологій для внутрішніх і зовнішніх комунікацій.

Висновок. Можливості реалізації менеджменту якості, закладені в стандарті, використовуються не повною мірою, що потребує уваги керівників закладів стоматологічного профілю за проблемними напрямками.

Ключові слова: Лікарі-стоматологи; кваліфікаційний рівень; компетентність; стандарти; позаштатні структури.

in 2004 on the basis of professional consensus. Clinical pathway of the patient, as organizational regulations of dental care, are descriptive textual in nature, the direction of the patient's movement is not traced, as well as the sequence of interaction of structural units - participants in the treatment and diagnostic process. Clinical quality indicators are not implemented in institutions and are not subject to calculations and monitoring. This creates risks for the effectiveness of patient-centered dental care. External and internal interactions of institutions and their structural units are unclear; there is a shortage of medical equipment; modern digital technologies are used to a limited extent for internal and external communications.

Conclusion. Opportunities for the implementation of quality management, laid down in the standard, in each dental institution in the real conditions of its operation are not fully used, which requires the attention of heads of institutions in problematic areas.

Keywords: Dentists; qualification level; competence; standards; freelance structures.

ВСТУП

Якість медичної допомоги залишається актуальною проблемою для усіх країн світу, зокрема, їх урядів, суспільства, сфери охорони здоров'я, пацієнтів [1–3]. Одним з міжнародних інструментів управління якістю для будь-якої галузі економічної діяльності визнано стандарт на системи управління якістю, який використовується керівниками закладів охорони здоров'я – надавачів медичних послуг у всьому світі, зокрема, й в Україні [4–7].

Сертифікація системи управління якістю на відповідність зазначеному стандарту в нашій країні є нормативною вимогою для отримання закладом охорони здоров'я вищої акредитаційної категорії [8]. За 2017–2019 роки, за даними МОЗ України, вищу акредитаційну категорію отримали більше 300 закладів охорони здоров'я, серед яких близько десяти стоматологічних поліклінік [9–11]. Тобто, ці заклади сертифікували свої системи управління якістю, що вимагає, зокрема, певної кількості і якості ресурсів.

Вимоги до ресурсів є складовою вимог стандарту на системи управління якістю, а саме: визначення ресурсів, необхідних для підтримки цієї системи в постійно робочому стані; людських ресурсів для забезпечення функціонування усіх видів діяльності – процесів, зокрема, медичної допомоги, та контролю за цими процесами; підтримки інфраструктури і середовища, де відбуваються процеси; ресурсів, потрібних для моніторингу й вимірювання наданих послуг; знань, необхідних для досягнення відповідності продукції та послуг медичним потре-

бам пацієнтів [12]. Вимогами стандарту до видів ресурсів також віднесені: компетентність, обізнаність, інформування та задокументована інформація.

Тісний зв'язок між якістю медичної допомоги та її ресурсним забезпеченням добре відомий. У світі відбувається постійний пошук технологій, спрямованих на підвищення якості обслуговування пацієнтів та зменшення витрат, пов'язаних з використанням ресурсів, оскільки саме вартість останніх обумовлює й вартість медичної допомоги, а отже, її доступність до пацієнтів, що обумовлює актуальність даного дослідження [13–16]. В останні кілька років актуальність цієї проблеми особливо гостро постала перед пацієнтами закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю та їх працівників, коли відбулися зміни у фінансуванні стоматологічних послуг: вони забезпечуються Програмою медичних гарантій лише в разі необхідності планових і екстрених втручань для дітей, екстрених – для дорослих [17–18]. Це вимагає, крім залучення додаткових джерел фінансування, ще й мобілізації й оптимального використання усіх наявних ресурсів, що можливо в разі ретельних досліджень існуючих технологій управління ними.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснити системний аналіз управління ресурсами в сертифікованих системах управління якістю закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю та запропонувати напрями його удосконалення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами дослідження слугували форми № 17, 20 державної статистичної звітності та внутрішні документи закладів охорони здоров'я, обраних базами дослідження, в яких засвідчені дані про планування, наявність, використання, поновлення ресурсів в сертифікованих системах управління якістю комунальних некомерційних підприємств (КНП): «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»; Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»; «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради» (усього 37 од.).

Методи: медико-статистичний; системного підходу; контент і порівняльного аналізу; графічний.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що основним ресурсом для забезпечення функціонування системи управління якістю та її процесів – різних видів діяльності,

зокрема, лікувально-діагностичної – є людські ресурси, а саме, їх наявність, компетентність та обізнаність. Знання закладу, як окремий ресурс, також притаманні працівникам, як носіям і користувачам цих знань. Тому першочергово дослідження спрямовувалось на визначення забезпеченості досліджуваних закладів людськими ресурсами та – надалі – їх кваліфікаційних характеристик.

Підрахунки зайнятості штатних посад та укомплектованості їх фізичними особами лікарів, зокрема, стоматологічного профілю, наведені у таблиці 1.

На виконання п. 7.1.2 «Людські ресурси» стандарту на системи управління якістю представлені дані продемонстрували високий рівень кадрового забезпечення досліджуваних закладів, зокрема, лікарями-стоматологами, оскільки в кожному з них укомплектованість штатних посад фізичними особами цих спеціалістів перевищує 100,0%, а зайнятість штатних посад профільних спеціалістів слід вважати кадрово забезпечення достатнім.

Таблиця 1

Зайнятість штатних посад та укомплектованість штатних посад фізичними особами лікарів (у відсотках), 2019 рік

Назва закладу	Зайнятість штатних посад (у відсотках)	Укомплектованість штатних посад фізичними особами (у відсотках)
Усі лікарі		
КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»	93,9	119,3
КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»	97,0	103,4
КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»	93,5	106,5
Лікарі-стоматологи		
КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»	95,3	134,9
КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»	100,0	107,9
КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»	94,9	110,7
Зубні лікарі		
КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»	100,0	200,0
КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»	–	–
КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»	–	–

Звертає на себе увагу відсутність зубних лікарів у КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка» та КНП «Чернігів-

ська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради». Слід зазначити, що посади зубних лікарів у вітчизняній галузі охорони

здоров'я поступово замінюються посадами гігієністів зубних, однак ці процеси відбуваються не синхронно, а саме, гігієністи зубні як фахівці готуються в кількості, недостатній для забезпечення профілактичної роботи з населенням в закладах охорони здоров'я стоматологічного профілю, зокрема, третинної стоматологічної допомоги.

Усього в Україні в 2019 році, за даними Центру медичної статистики МОЗ України (форма № 17), в закладах охорони здоров'я системи МОЗ України працювало лише 14 гігієністів зубних, з них одна особа – в Харківській області.

Відомо, що кваліфікаційними характеристиками гігієніста зубного передбачається наявність у даного фахівця компетенцій з проведення професійної гігієни порожнини рота для попередження розвитку карієсу та його ускладнень, хвороб пародонту, слизової оболонки порожнини рота, а також визначення індивідуального гігієнічного режиму догляду за порожниною рота пацієнта. Як видно з наведених даних, профілактична складова в діяльності досліджуваних закладів покладена на лікарів-спеціалістів, які вимушені витратити час на профілактичні процедури, тоді як їх може виконувати менш кваліфікований фахівець.

Серед лікарів інших спеціальностей, за даними форми № 20 державної статистичної звітності, в КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» склад лікарів був представлений: кардіологом, анестезіологом; у КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка» – рентгенологом; у кожному закладі – лікарями з організації і управління охороною здоров'я та інтернами; посади лікарів зазначених спеціальностей зайняті та укомплектовані фізичними особами на 100,0%.

Аналіз кваліфікаційного рівня спеціалістів і фахівців досліджуваних закладів засвідчив, що у кожному з них відсоток атестованих осіб виявився достатньо високим (табл. 2).

За більшістю позицій найвищий кваліфікаційний рівень спостерігався загалом у всіх лікарів КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради», а лікарів-стоматологів – в КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»; середні позиції по кваліфікаційному рівню лікарів-стоматологів і лікарів-стоматологів-хірургів займало КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання».

Відповідними записами в особових справах лікарів та молодшого персоналу з медичною освітою засвідчено, що в кожному закладі дотримуються вимоги положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 28 березня 2018 р. № 302 (зі змінами): керівництво закладів надає

можливості лікарям брати участь у процесах неформальної та інформальної освіти за різними формами, передбаченими діючим законодавством (навчання на циклах тематичного удосконалення, участь у майстер-класах, тренінгах, семінарах, науково-практичних конференціях).

Високий кваліфікаційний рівень та підтвердження безперервного професійного розвитку лікарів дозволили констатувати, що в досліджуваних закладах визначені знання, необхідні для якісного виконання лікувально-діагностичного процесу й досягнення відповідності стоматологічних послуг очікуванням пацієнтів. Це відповідає вимогам п. 7.1.6 «Знання організації» стандарту на системи управління якістю. База знань сформована із зовнішніх (набутих працівниками за межами закладів) та внутрішніх (набутих шляхом досвіду під час професійної діяльності) ресурсів.

Установлено, що накопичення знань відбувається також шляхом використання інформації з періодичних видань, доступ до яких для працівників створений у кожному закладі, про що свідчать звіти про державні закупівлі. Це такі періодичні видання за спеціальністю як «Новини стоматології», «Управління закладом охорони здоров'я», «Довідник головної медичної сестри».

У той же час виявлено, що лікарями використовуються застарілі, неактуальні знання, представлені в стандартах стоматологічної допомоги як локальних (внутрішніх) документах, затверджених наказами керівників закладів, розроблених на основі галузевих стандартів. Останні створені шляхом фахового консенсусу ще у 2004 році. Таким чином, у закладах лише частково, за рахунок накопичення знань з безперервної професійної освіти та власного досвіду, використовуються знання з технологій стоматологічних утручань, розроблених з позицій доказової медицини. Основні носії лікувально-діагностичних технологій – стандарти стоматологічних утручань – давно втратили свою актуальність, отже, управління знаннями про технологічні ресурси потребує заповнення «ніші» сучасними знаннями.

Аналіз кваліфікаційного рівня кадрового складу досліджуваних закладів дозволив одночасно зробити висновки щодо виконання вимог п. 7.2 «Компетентність» стандарту на системи управління якістю, оскільки вище наведено докази того, що персонал має належну освіту, професійну підготовку та досвід з надання стоматологічної допомоги, окрім формування бази знань та використання в повному обсязі стандартів стоматологічної допомоги на основі досягнень доказової медицини, які не дотримуються. Разом з тим, для забезпечення дієвості і результативності системи управління якістю, за вимогами стандарту на систему управління якістю, працівники мають не лише надавати стоматологічну допомогу, але й брати участь у роботі позаштатних

організаційних структур: медичної ради, ради медичних сестер, фармакотерапевтичної комісії, лікарсько-контрольної комісії, комісії з інфекційного контролю, груп внутрішнього аудиту, плануванні і моніторингу процесів, а отже, мати відповідні знання і компетентності щодо правильного виконання функцій у цих структурах.

Установлено, що кількість задіяного персоналу до складу зазначених позаштатних структур обмежена, оскільки, як правило, до них входять одні й ті ж працівники, переважно завідувачі відділень, представники адміністрації, головна медична сестра, старші медичні сестри відділень. Широкого залучення персоналу до позаштатних організаційних структур, як передбачено принципами управління якістю, викладеними у відповідному стандарті, не спостерігається. Не виявлено свідочств підготовки внутрішніх аудиторів в межах або поза межами закладів, проведення навчання на робочих місцях із самоменеджменту, моніторингу процесів, розробки локальних протоколів медичної допомоги шляхом адаптації та впровадження доказових технологій на основі даних міжнародних баз.

Фактичні докази виконання вимог п. 7.3 «Обізнаність» стандарту на системи управління якістю засвідчили, що працівники кожного закладу обізнані з Політикою у сфері якості (відповідний документ представлений в Статуті, оприлюднений на дошках оголошень/куточках споживачів), цілями в сфері якості (представлені в планах діяльності закладів та їх структурних підрозділів, цільові показники відстежуються в картах експертного контролю керівниками структурних підрозділів), вимогами до безпеки пацієнтів (засвідчено у планах роботи та протоколах засідань комісій з інфекційного контролю, фармакотерапевтичних комісій, медичної ради, інструкціях з дотримання різних аспектів інфекційної безпеки).

Однак обізнаність працівників щодо їх функцій у системі якості представлені узагальнено в посадових інструкціях: не відображено акцент на задоволенні потреб пацієнта; не передбачено можливість участі працівника в управлінні якістю шляхом залучення до позаштатних організаційних структур; не зосереджено увагу на необхідності постійного вдосконалення клінічних процесів та безпеці пацієнтів; функціональні обов'язки не завжди відповідають змісту процесів, в яких працівник приймає участь, займаючи певну посаду.

Виконуючи вимоги п. 7.4 «Інформування» стандарту на системи управління якістю, досліджувані заклади визначали потреби щодо внутрішнього та зовнішнього інформування, доречні для системи управління якістю. Кожен заклад приділив увагу взаємозв'язкам з ідентифікованими зацікавленими сторонами. У положеннях про структурні підрозділи надано опис та рух

інформації у вигляді численних схематичних зображень.

Аналіз схем руху внутрішньої інформації засвідчив, що вони більш нагадують схеми підпорядкування за рахунок візуального представлення одностороннього напрямку руху інформації, чим втрачається інформаційне забезпечення «зворотного зв'язку». На даних схемах не відображені механізми взаємодії, як вертикальні, так і горизонтальні.

Взаємовідносини структурних підрозділів і позаштатних організаційних структур у відповідних положеннях прописані узагальнено, за принципом перерахунку питань (об'єктів комунікацій), з метою вирішення яких виникає потреба у взаємодії даного структурного підрозділу з іншими для виконання ним своїх функцій. Механізми взаємодії (збори, наради, повідомлення, «круглі столи», робочі групи, засідання, звіти, вказівки, розпорядження, накази тощо), носії інформації, відповідальні особи за її приймання та відправлення, кратність прийому і надання інформації не прописані.

Відомо, що найбільш дієвими інструментами взаємодії й координації при наданні медичної, зокрема, стоматологічної допомоги, є регламенти клінічного процесу за нозологічними формами та відповідні клінічні маршрути пацієнта. Як вже вище зазначалося, регламенти клінічних процесів повністю дублюють відповідні галузеві нормативи, які, в свою чергу, вимагають оновлення з позицій доказової медицини. Клінічні маршрути пацієнта, як організаційні регламенти надання стоматологічної допомоги, носять описовий текстовий характер, у яких не простежується напрямок руху пацієнта, а отже, послідовність взаємодії структурних підрозділів – учасників лікувально-діагностичного процесу.

Схеми зовнішньої взаємодії досліджуваних закладів з вищими органами управління також передбачають односторонні вертикальні (зверху вниз) зв'язки, без механізмів взаємодії. Обмежено використання сучасних комунікаційних платформ – вебсайтів для маркетингу та зворотного зв'язку: відсутній власний веб-сайт КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»; на веб-сайті КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради» відсутній форум, а отже, можливість для пацієнтів поставити запитання та надати відгуки. Функціонує веб-сайт КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка», але він містить обмежену інформацію.

У той же час у закладах є можливості використання сучасних цифрових технологій обміну інформацією – електронна пошта, месенджери, мобільні пристрої. Запроваджено комп'ютерне програмне забезпечення: «E-Health», МІС

«Каштан», «Медична статистика». Однак вони використовуються не в повному обсязі, частина модулів для отримання й аналізу управлінської інформації законсервована, а як облікові дані з якості діяльності застосовуються традиційні показники закладу за формами державної статистичної звітності. Клінічні індикатори якості не запроваджені та не піддаються обрахункам і моніторингу.

Немедичні напрями забезпечуються програмами «UA-Бюджет», «Облік медичних кадрів України», «ІС:Підприємство», «САБО», «М.Е. doc».

Відповідно до вимог пп. 4.4. 5.2, 5.3, 6.1, 6.2, 7.1.5.1, 7.1.6., 7.2, 7.5, 8.2.3.1, 8.2.3.2, 8.4.1, 8.5.2, 8.5.3, 8.5.6, 8.6; 8.7.2, 9.1.1, 9.2.2, 9.3.3, 10.2, 10.3 стандарту на системи управління якістю щодо управління задокументованою інформацією, в закладах наявні документи, які вимагає стандарт і які підтверджують: описи клінічних та інших процесів, включених до системи управління якістю; політику у сфері якості; посадові інструкції; цілі у сфері якості; відповідність ресурсів для моніторингу та вимірювання; знання закладу; компетентність працівників; реєстрацію вимог замовника (потреб пацієнта в медичній допомозі), ідентифікацію і простежуваність наданих стоматологічних послуг; дії на етапах надання послуги; проведення контролю за процесами, продукцією та послугами, які закуповуються зовні; втрату, пошкодження чи непридатність для використання власності пацієнта; опис результатів аналізу внесення змін, особу (осіб), яка (-і) санкціонує (-ють) зміну, а також будь-які необхідні дії за результатами аналізу; опис невідповідностей (дефектів) у процесах та дії з їх усунення; моніторинг і виміри процесів і їх результатів; задоволеність пацієнта; виконання програми аудиту та результатів аудиту, аналіз системи управління якістю з боку керівництва закладу.

Додатково до вимог стандарту на системи управління якістю заклади прийняли рішення вести задокументовану інформацію, необхідну для результативності системи управління якістю, як дозволяє п. 7.5 стандарту: плани з якості; робочі інструкції; медико-технологічні документи галузевого рівня (формуляри лікарських засобів); положення про структурні підрозділи; інструкції з діловодства, охорони праці й техніки безпеки, приготування дезінфекційних розчинів, миття рук персоналу, використання лікарських засобів, інші інструкції; протоколи навчання персоналу; закупівельні заявки; свідоцтва ліцензування, сертифікації; інші записи.

Виявлено, що у змістові та структурі деяких документів, за даними їх аналізу, мають місце недосконалості: неповний опис процесів; невідповідна ідентифікованим процесам структура планів роботи; формулювання планових заходів

як позицій функціональних обов'язків працівників; застарілий зміст посадових інструкцій за відсутності повноважень персоналу у системі управління якістю тощо.

Вимоги пп. 8.3.2–8.3.5 щодо документів, які засвідчують розробку локальних клінічних протоколів стоматологічної допомоги та клінічних маршрутів пацієнтів, слід вважати не виконаними у повному обсязі й такими, що потребують оновлення.

Дослідженням виконання вимог п. 7.1.3 «Інфраструктура» стандарту на системи управління якістю до інфраструктурних компонентів кожного закладу в частині вимог до будівель і споруд встановлено, що інфраструктура КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» дозволяє забезпечувати потужність закладу у 400 відвідувань за зміну; функціонування поліклініки та стаціонару на 30 стоматологічних ліжок і забезпечується в окремих будівлях.

Потужність КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка» дорівнює 180 відвідувань за зміну з розташуванням закладу у відокремленій будівлі.

Найбільш потужним з усіх досліджуваних закладів є КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради» з плановим обсягом 620 відвідувань за зміну, розташований у самостійній будівлі з допоміжними господарськими пристроями.

У кожному закладі частина інфраструктури, представлена будівлями і спорудами, незважаючи на тривалий термін використання, у більшій своїй частині підтримується у належному санітарно-технічному стані. Набір приміщень, їх площа та розташування в цілому відповідають вимогам до будівель і споруд закладів охорони здоров'я. Це засвідчено проаналізованими за період 2016–2020 роки: матеріалами ліцензування та акредитації; технічними паспортами; актами виконаних ремонтних робіт; угодами з поставальниками електроенергії, теплової енергії й води; організаціями, що надають послуги з використання інтернет-технологій, прання білизни, вивозу сміття та утилізації відходів.

Констатовано, що на виконання вимог п. 7.1.4. «Середовище для функціонування процесів», середовище, де відбувається процес надання медичної допомоги, тобто взаємодія працівників і пацієнтів, а також діяльність допоміжних служб, є придатним за гігієнічними, фізичними, психо-соціальними характеристиками. Такі висновки зроблено на основі численних відповідних звітів, угод, даних про державні закупівлі тощо.

Аналітичними матеріалами вищого керівництва закладів підтверджено періодичне оновлення інфраструктури та середовища, де відбувається діяльність, шляхом проведення будівельних і ремонтних робіт, заміни застарілих компонентів

новими; проводяться планові та позапланові інструктажі працівників з питань охорони праці та пожежної безпеки.

У закладах використовується різноманітне обладнання, перелік якого більшою мірою відповідає таблицям оснащення, затвердженим відповідним галузевим наказом [19]. Однак, за даними аналітичних матеріалів, у КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка» дефіцит обладнання та розхідних матеріалів відносно таблиць оснащення у 2019 році становив 15,0%, у КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чер-

нігівської обласної Ради» – 33,7%. За даними поточних звітів керівників, у закладах використовується певна частина технічно застарілого обладнання, що унеможливорює надання стоматологічної допомоги в повному обсязі на сучасному рівні.

У кожному закладі наявні свідоцтва про державну метрологічну повірку та атестацію засобів вимірювальної техніки. Всі засоби вимірювальної техніки своєчасно проходять повторну метрологічну повірку, що підтверджує виконання п. 7.1.5 «Ресурси для моніторингу та вимірювання» стандарту на системи управління якістю.

Таблиця 2

Питома вага працівників з кваліфікаційними категоріями (у відсотках), 2019 рік

Працівники/перелік кваліфікаційних категорій	Заклади охорони здоров'я/кількість працівників з кваліфікаційною категорією (у відсотках)		
	КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»	КНП Харківської обласної ради «Обласна стоматологічна поліклініка»	КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної Ради»
Лікарі усі:			
вища	19,4	31,8	21,7
перша	19,4	18,2	38,0
друга	6,9	6,1	8,7
Лікарі-стоматологи			
вища	16,7	50,0	25,0
перша	50,0	32,6	47,7
друга	16,7	13,0	6,8
Лікарі-стоматологи-хірурги			
вища	50,0	44,4	60,0
перша	37,5	22,2	40,0
друга	–	–	–
Лікарі-стоматологи-ортопеди			
вища	33,3	41,2	27,3
перша	11,1	35,3	36,4
друга	22,2	11,8	27,3
Лікарі-стоматологи-ортоданти			
вища	33,3	66,7	–
перша	33,3	–	–
друга	–	–	–
Молодший персонал з медичною освітою			
вища	32,8	44,6	18,7
перша	13,8	20,0	49,3
друга	17,2	9,2	20,0

ВИСНОВКИ

1. Результатами дослідження показано, що в сертифікованих системах управління якістю

закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю за вимогами стандартів на системи управління якістю відбувається управління ресурсами. Разом з тим, прийняті правила управління

за даним напрямом не завжди підтверджують свою дієвість, внаслідок чого слід визначити резерви для удосконалення ресурсної підтримки системи управління якістю.

2. Установлено, що досліджувані заклади забезпечені висококваліфікованими компетентними медичними кадрами в достатній кількості, однак серед посад і фізичних осіб фахівців відсутні гігієністи зубні. Це вказує на перенавантаження висококваліфікованих спеціалістів – лікарів-стоматологів – профілактичними гігієнічними процедурами, які можуть виконуватися менш кваліфікованими фахівцями, однак значимість цих процедур висока для запобігання і прогресування розвитку карієсу, хвороб пародонту і слизової оболонки порожнини рота пацієнтів. Не спостерігається широкого залучення працівників до управління якістю, проведення моніторингу та внутрішнього аудиту процесів і системи управління якістю.

3. Виявлено, що керівниками досліджуваних закладів не організовано розробку і впровадження локальних клінічних протоколів стоматологічної допомоги на основі міжнародних доказових даних. Технології процесу надання стоматологічної допомоги регламентовані застарілими, розробленими на основі фахового

консенсусу, галузевими стандартами стоматологічної допомоги. Можливості розробки й впровадження медико-технологічних документів на основі доведених знань і практик з позицій доказової медицини керівництвом закладів не використані, що створює ризики результативності стоматологічної допомоги та її орієнтованості на пацієнта.

4. Показано, що зовнішні та внутрішні взаємодії закладів і їх структурних підрозділів нечітко визначені; обмежено використовуються сучасні цифрові технології для забезпечення ефективності внутрішніх і зовнішніх комунікацій; незважаючи на періодичне оновлення медичного обладнання, зберігається певний дефіцит його у порівнянні з табелем оснащення.

5. Таким чином, незважаючи на певні відмінності в досліджуваних закладах – в потужності (кількості відвідувань за зміну), видах стоматологічної допомоги (амбулаторна, стаціонарна), структурі лікарських кадрів (за спеціальностями), матеріально-технічного забезпечення, можливості реалізації менеджменту якості, закладені в стандарті, в кожному закладі в реальних умовах його функціонування використовуються не повною мірою, що потребує уваги керівників закладів за виявленими проблемними напрямками.

REFERENCES

1. Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care. WHO, 2018. 88 p.
2. Allen-Duck A, Robinson JC, Stewart MW. Healthcare Quality: A Concept Analysis. Nurs Forum. 2017; 52 (4): 377–386. doi: 10.1111/nuf.12207.
3. Grøndahl VA, Kirchhoff JW, Andersen KL, [et al.]. Health care quality from the patients' perspective: a comparative study between an old and a new, high-tech hospital. J Multidiscip Healthc. 2018; 11: 591–600. Published 2018 Oct 18. doi: 10.2147/JMDH.S176630.
4. Internet-dokument SO9001:2015(en) Quality management systems – Requirements. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>. Accessed 2022 Jan 9.
5. Moradi T, Jafari M, Maleki MR, Naghdi S, Ghiasvand H. Quality Management Systems Implementation Compared With Organizational Maturity in Hospital. Glob J Health Sci. 2015; 8 (3): 174–182. Published 2015 Jul 27. doi:10.5539/gjhs.v8n3p174.
6. Enders C, Lang GE, Lang GK, Werner JU. Zertifizierung des Qualitätsmanagements nach DIN EN ISO 9001:2015 [ISO 9001: 2015 Certification in Quality Management]. Klin Monbl
7. Augenheilkd. 2017 Jul; 234 (7): 886–890. German. doi: 10.1055/s-0043-111084. Epub 2017 Jul 25.
8. Pro vnesennja zmin do nakazu MOZ Ukrainy vid 14 bereznja 2011 roku № 142 «Pro vdoskonalennja derzhavnoi' akredytacii' zakladiv ohorony zdorov'ja»: nakaz MOZ Ukrainy vid 20.12.2013 r. № 1116. [Internet] <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0031-14> (data zvernennja: 09.01.2022).
9. Zvit Golovnoi' akredytacijnoi' komisii' pry MOZ Ukrainy za 2019 rik. [Internet] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy: vebsait. https://moz.gov.ua/uploads/5/26695-zvit_golovnoi_akreditacijnoi_komisii_pri_moz_ukraini_za_2019_rik.pdf (data zvernennja: 09.01.2022).
10. Zvit Golovnoi' akredytacijnoi' komisii' pry MOZ Ukrainy za 2018 rik. [Internet] Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy: vebsait. http://moz.gov.ua/uploads/2/10966-zvit_gak_2018.pdf. (data zvernennja: 09.01.2022).
11. Zvit Golovnoi' akredytacijnoi' komisii' pry MOZ Ukrainy za 2017 rik. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy: vebsait. http://moz.gov.ua/uploads/2/10966-zvit_gak_2018.pdf.

gov.ua/uploads/1/5004-zvit_gak_2017.pdf. (data zvernennja: 09.01.2022).

12. DSTU ISO 9001:2015 (ISO 9001: 2015, IDT). Systemy upravlinnja jakistju. Vymogy. Kyiv DP «UkrNDNTs». 2016. 30 p

13. Low quality healthcare is increasing the burden of illness and health costs globally. WHO: website. Home/News. <https://www.who.int/news/item/05-07-2018-low-quality-healthcare-is-increasing-the-burden-of-illness-and-health-costs-globally> Accessed 2022, Jan 9.

14. Jeve YB. Raising quality whilst reducing cost in health care: A retrospective cohort study. *Int J Health Plann Manage.* 2018; 33 (1): e228–e237. doi: 10.1002/hpm.2454. Epub 2017 Aug 31.

15. Beauvais B, Gilson G, Schwab S, Jaccaud B, Pearce T, Holmes T. Overpriced? Are Hospital Prices Associated with the Quality of Care? *Healthcare (Basel).* 2020; 8 (2): 135. doi: 10.3390/healthcare8020135.

16. Sadoughi F, Nasiri S, Ahmadi H. The impact of health information exchange on healthcare quality and cost-effectiveness: A systematic literature review. *Comput Methods Programs Biomed.* 2018; 161: 209–232. doi: 10.1016/j.cmpb.2018.04.023. Epub 2018 Apr 28.

17. Dejaki pytannja nadannja medychnoi' subvencii' z derzhavnogo bjudzhetu misce- vym bjudzhetam. Verkhovna Rada Ukrainy: vebсайт. Zakonodavstvo Ukrainy. [Internet] Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 23 sichnia 2015 r. № 11. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/11-2015-%D0%BF#Text> (data zvernennja: 09.01.2022).

19. Dejaki pytannja nadannja medychnoi' subvencii' z derzhavnogo bjudzhetu misce- vym bjudzhetam na zdijsnennja zahodiv sprja- movanyh na rozvytok systemy ohorony zdorov'ja u sil's'kij miscevoosti. [Internet] Verkhovna Rada Ukrainy: vebсайт. Zakonodavstvo Ukrainy. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 6 hrudnia 2017r. № 983. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/983-2017-%D0%BF#Text> (data zvernennja: 09.01.2022).

20. Pro zatverdzhennja tabeliv osnashhennja medychnoju tehnikoju ta vyroba- my medychnogo pryznachennja strukturnyh pidroz- diliv likarni planovogo likuvannja. Verkhovna Rada Ukrainy: vebсайт. Zakonodavstvo Ukrainy. [Internet]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 31.10.2011 № 739. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0734282-11#Text> (data zvernennja: 09.01.2022).

Стаття надійшла до редакції 08.02.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(52\).2022.12](https://doi.org/10.34287/MMT.1(52).2022.12)

О. С. Семенцов, С. В. Степаненко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

O. S. Sementsov, S. V. Stepanenko

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ПРОМЕНЕВА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ВЕНТИЛЯЦІЇ ТА МАЛОГО КОЛА КРОВООБІГУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Radiation diagnostics of the state of ventilation and pulmonary circulation in patients with COPD

Реферат

Хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ) – поширене захворювання органів дихання, що характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів.

Мета дослідження. Аналіз доступних літературних джерел, для встановлення сучасного стану проблеми променевої діагностики ХОЗЛ, визначення проблемних питань. На підставі аналізу літературних даних можна зробити висновок – для комплексного обстеження хворих на ХОЗЛ або з підозрою на ХОЗЛ та оцінки функції зовнішнього дихання – даних клінічного обстеження і спірометрії, особливо на початкових стадіях хвороби – недостатньо. Вважається, що на початкових стадіях ХОЗЛ, коли спірометрія і клінічні дані не виявляють відхилень від норми, променева діагностика більш чутлива ніж функціональні тести. Серед сучасних методів променевої діагностики захворювань легень – метод КТ на сьогодні є найбільш чутливим і специфічним методом виявлення патологічних змін з боку легеневої паренхіми і дихальних шляхів, він доступний й широко використовується в повсякденній практиці. Також перспективним напрямком є використання методу функціональної КТ (інспіраторно-експіраторна КТ). Вона поліпшує діагностику змін функції дихання, в тому числі і раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ, що сприяє своєчасному початку специфічного лікування, скороченню епізодів загострень захворювання, оцінці динаміки патологічного процесу та ефективності лікування, а також поліпшує прогноз трудової

Abstract

COPD is one of the most common human diseases. WHO experts predict an increase in economic damage from COPD by 2020 and claim that they will rank first among respiratory diseases and third among all causes of death. In Ukraine, about 3 million people, or at least 7% of the population, suffer from COPD.

Purpose of the study. Is to analyze the available literature sources to establish the current state of the problem of radiological diagnosis of COPD, to identify problematic issues. Based on the analysis of literature data, it can be concluded that for a comprehensive examination of patients with COPD or suspected COPD, and assessment of external respiration – clinical examination and spirometry, especially in the early stages of the disease – is not enough. It is believed that in the initial stages of COPD, when spirometry and clinical data do not reveal abnormalities, radiological diagnosis is more sensitive than functional tests. Among the modern methods of radiological diagnosis of lung diseases – the method of CT today is the most sensitive and specific method of detecting pathological changes in the lung parenchyma and respiratory tract, it is available and widely used in everyday practice. Also a promising area is the use of functional CT (inspiratory-expiratory CT) – which should improve the assessment of respiratory function, including early detection of patients with COPD, which will promote the in time start of specific treatment, reduce episodes of exacerbations during the disease, assess the dynamics of the pathological process and the effectiveness of treatment, as well as improving the prognosis of work and life expectancy of patients. However, given the lack of unifying works on the study of this method, further

діяльності і тривалості життя хворих. Проте, з огляду на відсутність об'єднуючих робіт по вивченню діагностичних можливостей даного методу в оцінці функції зовнішнього дихання, необхідні подальші дослідження можливостей КТ у діагностиці порушень функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ.

Перш за все необхідні подальші дослідження щодо розподілу зон повітряних пасток, особливо у хворих у яких виявляється емфізема, бажано, щоб ці майбутні дослідження не були засновані тільки на принципі візуальної оцінки у вигляді виключення/підтвердження наявності зон повітряних пасток. Необхідно одночасно оцінювати пошкодження вентиляційної функції легень та малого кола кровообігу.

Ключові слова: комп'ютерна томографія, хронічна обструктивна хвороба легень.

studies of the capabilities of computed tomography in the diagnosis of signs of dysfunction of external respiration in patients with COPD are required. First of all, further research is required on the distribution of air trap zones, especially in patients with emphysema, it is desirable that these future studies are not based only on the principle of visual assessment in the form of exclusion/confirmation of air trap zones.

Keywords: computed tomography, chronic obstructive pulmonary disease.

ВСТУП

Хронічне обструктивне захворювання легені (ХОЗЛ) – поширене захворювання органів дихання, що характеризується стійким, зазвичай прогресуючим, обмеженням прохідності дихальних шляхів та асоціюється із підвищеною хронічною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на дію шкідливих часток та газів.

ХОЗЛ залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. В медико-соціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. У всьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення.

Частка ХОЗЛ як однієї з провідних причин смертності постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ було на 6-му місці серед причин смертності, до 2020 року переміститься на 3-тє місце.

На ХОЗЛ страждає від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і більше [50].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеною недугою, яку можна запобігти і лікувати, характеризується персистуючими респіраторними симптомами і обмеженням повітряного потоку, що виникають внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, як правило, викликаних значним впливом шкідливих часток і газів. Це захворювання, якому можна запобігти та лікувати. Згідно настанови GOLD (Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease), ХОЗЛ в даний час виділяють як самостійне захворювання яке включає обструктивний бронхіоліт і емфізему легенів (вторинну, що виникла в результаті тривалої бронхіальної обструкції) [1].

В Україні на ХОЗЛ хворіють близько 3 млн людей, або як мінімум 7% населення (GOLD, 2018). Підраховано, що в країнах Європейського співтовариства тільки прямі витрати на респіраторні захворювання складають близько 6% всього бюджету охорони здоров'я, при цьому на частку витрат, пов'язаних з ХОЗЛ, припадає 56%, а в грошовому вираженні 38,6 млрд. євро [2].

У розвитку ХОЗЛ грають роль як екзогенні (куріння, забруднення повітря, професійні шкідливості, вплив інфекційних агентів) так і ендогенні (дефіцит α 1-антитрипсину, бронхіальна гіперреактивність) фактори. Куріння залишається основною причиною (до 80% випадків) ХОЗЛ [3].

Ушкодження легень при ХОЗЛ є результатом комплексного хронічного запалення дихальних шляхів, легеневої паренхіми та легеневих судин, за рахунок протеолізу (наслідок дисбалансу у регуляції між активністю протеаз та антипротеаз) та оксидативного стресу [4].

Характерне для ХОЗЛ хронічне обмеження прохідності дихальних шляхів зумовлене поєднанням захворювання дрібних дихальних шляхів (обструктивний бронхіоліт) та деструкції паренхіми (емфізема), відносний вклад кожної складової неоднаковий у різних хворих [5, 6].

Клінічна форма залежить від переважної локалізації запального процесу, відповідно до цього виділяють бронхітичну або емфізематозну форму. При бронхітичній формі запалення локалізується переважно в багатих кашльовими рецепторами великих і середніх бронхах, що виводить на перший план продуктивний кашель. При емфізематозній формі ХОЗЛ запалення локалізується переважно в дрібних бронхах, які не мають кашльових рецепторів і знаходяться в безпосередній близькості від респіраторних відділів легень, що сприяє швидкому розвитку емфіземи легенів. У таких хворих захворювання зазвичай маніфестує появою задишки [7].

Одними з основних ускладнень ХОЗЛ є розвиток легеневої гіпертензії і легеневого серця [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз доступних літературних джерел, встановити сучасний стан променевої діагностики ХОЗЛ, визначити проблемні питання та можливі перспективи їх вирішення.

АКТУАЛЬНИЙ ТЕКСТ

У більшості випадків діагноз ХОЗЛ визначається за допомогою:

- вивчення анамнезу хвороби та скарг пацієнта;
- проведення об'єктивного (фізичного) обстеження;
- проведення лабораторно-інструментальних методів досліджень [1].

Вважається, що при початкових стадіях ХОЗЛ, коли спірометрія і клінічні дані не виявляють відхилень від норми, променева діагностика більш чутлива ніж функціональні тести [9].

Зазвичай для первинної оцінки органів грудної порожнини використовують рентгенографію органів грудної клітини або флюорографію. Основною метою променевого обстеження хворих на ХОЗЛ, як правило, є проведення диференціальної діагностики та виключення інших захворювань, які можуть мати подібні клінічні прояви, насамперед такі захворювання як: бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба, серцева недостатність, новоутворення бронхолегеневої системи, фіброзуючий бронхіоліт, бронхолегенева дисплазія, туберкульоз [10, 11].

Рентгенологічні зміни зустрічаються не більше, ніж у 30% хворих на хронічний бронхіт, як правило, при багаторічному стажі захворювання. При рентгенологічному дослідженні хворих на ХОЗЛ можуть визначатися: ознаки бронхіальної обструкції, ознаки емфіземи легень, ознаки легеневої гіпертензії [12].

Ознаками бронхіальної обструкції є: сплюснення куполів діафрагми; обмеження рухливості діафрагми при дихальних рухах під час рентгеноскопії або при виконанні рентгенофункціональних проб; збільшення передньо-заднього розміру грудної порожнини (бочкоподібна грудна клітка); збільшення ретростернального простору при рентгенографії в бічній проекції; «шаблеподібна» трахея – переважання передньо-заднього розміру трахеї на бічній рентгенограмі над фронтальним розміром на прямій рентгенограмі [13, 14].

Прямими рентгенографічними ознаками емфіземи легень є: тонкостінні повітряні порожнини (як правило, великих розмірів); великі ділянки легеневого поля, позбавлені легеневого малюнка, збільшення реберно-діафрагмальних кутів, розширення міжреберних проміжків [15, 16, 17].

Легенева гіпертензія характеризується: розширенням коренів легень за рахунок розширених легневих артерій, діаметр артерій перевищує діаметр відповідних їм бронхів; зменшенням калібру дрібних периферичних судин внаслідок генералізованого судинного спазму на фоні розширення крупних гілок легеневої артерії – симптом «стрибка калібру»; «мітральною» конфігурацією серцевої тіні на рентгенограмах в прямій проекції за рахунок збільшення правого шлуночка і загального стовбура легеневої артерії. Також у хворих на ХОЗЛ при рентгенографії часто виявляється посилення і деформація легеневого малюнка в прикореневих зонах і наддіафрагмальних відділах, потовщення стінок великих бронхів, нечіткі контури судин і бронхів, коренів легких – ці ознаки відображають пневмофіброз, який повільно прогресує і є незворотним. Однак не менш частими причинами подібних змін легеневого малюнка у хворих ХОЗЛ стають лівошлуночкова недостатність і інфекційне загострення ХОЗЛ. Обидва ці стани призводять до минутого набряку легеневого інтерстицію навколо судин і бронхів, потовщення їх стінок, що відображає появу лінійних і сітчастих тіней на рентгенограмах [18, 19].

Одним з рентгенологічних методів діагностики бронхіальної обструкції до недавнього часу залишалася бронхографія. Методика полягає у отриманні на рентгенограмі чіткого зображення структур бронхіального дерева шляхом контрастування дихальних шляхів при введенні в них контрастної речовини (йодовані рослинні масла, водорозчинні контрастні речовини, суспензії контрастних речовин в олії і водному середовищі і ін.). Бронхографічне дослідження дозволяє виявити ознаки хронічного бронхіту у 97% хворих. Накопичення слизу у бронхах призводить до появи дефектів заповнення бронхів контрастом, нерівності внутрішніх контурів, фрагментованого заповнення бронхів, зменшення числа бокових гілок та обриву бронхів з тупим закінченням периферичних кінців – симптом «обрубаного сучка», зустрічається у 80% хворих. Слід зазначити що бронхографія є інвазивним методом дослідження, погано переноситься хворими з дихальною недостатністю, потребує премедикації, та має ускладнення: пов'язані з непереносимістю препаратів для анестезії та контрастної речовини (анафілактичний шок, нудота і блювота), носова кровотеча в результаті травмування слизової оболонки бронхоскопом, бронхоспазм та інші, що ускладнює рутинне використання методу [20, 21, 22, 23].

Також є ряд робіт присвячених оцінці функції зовнішнього дихання шляхом виконання рентгенофункціональних проб, які дозволяють оцінити вентиляційну здатність легень. Так, наприклад, в 1992 році в роботі авторів присвячених вивченню діагностичних можливостей

променевих функціональних методів досліджень хворих на хронічні неспецифічні захворювання легенів (Семенцов А.С., Мягков А.П., 1992) було встановлено що томореспіраторна проба дозволяє поліпшити діагностику порушень функції зовнішнього дихання на ранніх стадіях ХНЗЛ, підвищуючи ефективність рентгенологічного обстеження хворих; проте даний метод складний у виконанні і інтерпретації результатів, має більше променеве навантаження порівняно з традиційними рентгенологічними дослідженнями, також при його проведенні важко зробити точний вимір діаметрів легеневих артерій [24]. Також, нещодавно група дослідників (Горбунов Н.А. та інші, 2012) провели дослідження у визначенні можливості використання функціональної низькодозової цифрової флюорографії для моніторингу ефективності терапії загострень ХОЗЛ. Для оцінки стану легень автори виконували функціональну низькодозову цифрову флюорографію пацієнтам із загостренням ХОЗЛ і через 3 тижні після курсу терапії, потім проводили визначення оптичної щільності легеневої тканини за середніми зонами в верхньому, середньому і нижньому поясах обох легенів. Потім розраховували середньо арифметичну величину за шістьма показниками оптичної щільності для кожного пацієнта з подальшим визначенням градієнта оптичної щільності легеневої тканини. Автори встановили, що цей метод дозволяє не тільки констатувати факт наявності самого загострення, але і проводити моніторинг ефективності проведеної терапії. Однак, в ході проведеного дослідження, було відзначено, що у пацієнтів старше 60 років із загостренням ХОЗЛ III стадії в процесі проведеної терапії відмінності в отриманих значеннях градієнта оптичної щільності були статистично незначущими. Також в роботі було відзначено що для більш детальної оцінки стану легеневої паренхіми і встановлення стадії патологічного процесу у хворих на ХОЗЛ більш інформативне проведення інспіраторно-експіраторної комп'ютерної томографії ніж рентгенофункціональних методик [25].

При сумнівних результатах рентгенологічного дослідження органів грудної клітини, показано проведення комп'ютерної томографії (КТ) легенів. Серед сучасних методів променевої діагностики захворювань легенів – метод КТ на сьогодні є найбільш чутливим і специфічним методом виявлення патологічних змін з боку легеневої паренхіми і дихальних шляхів, ніж рутинна рентгенографія, він доступний і широко використовується в повсякденній практиці. Нове покоління мультидетекторних комп'ютерних томографів дозволяє сканувати всі легені за одну затримку дихання з субміліметровою товщиною зрізу, що дозволяє детально оцінити тонку структуру легеневої тканини і стан дрібних бронхів, а також найбільш тонких

змін легеневої тканини на рівні анатомічних елементів вторинної легеневої часточки і ацинусів; таким чином можливо значно звузити диференційно-діагностичний ряд, визначити ступінь активності запального процесу [26, 27, 28].

У хворих на ХОЗЛ, при проведенні КТ в першу чергу виявляється наявність емфіземи та бронхоектазів, оцінка їх поширеності [29].

Емфізема – постійне патологічне збільшення заповнених повітрям просторів дистальніше термінальних бронхіол, що супроводжується деструкцією їх стінок. На КТ зображеннях емфізема представлена ділянками зниженої щільності (підвищеної пневматизації). Емфізема зазвичай класифікується на три основні типи в залежності від переважної локалізації зон деструкції: централобулярна, парасептальна і панлобулярна, метод КТ дозволяє диференціювати зазначені види емфіземи [30].

Бронхоектази визначаються як локальне необоротне розширення бронхів. В даний час методом вибору для діагностики бронхоектазів є КТ, яка не поступається за інформативністю бронхографії. Бронхоектази прийнято розділяти на циліндричні, веретеноподібні (варикозні) і мішкподібні [31, 32, 33].

Для оцінки функції дихання можливе застосування різновиду функціональної КТ (інспіраторно-експіраторна КТ), метод заснований на скануванні в двох фазах: на максимальному вдиху і максимальному видиху з подальшим зіставленням денситометричних показників легеневої тканини при дослідженні на вдиху (інспіраторна КТ) і видиху (експіраторна КТ). Основною метою виконання експіраторної КТ є виявлення зон клапанного здуття – «повітряних пасток» («air trapping») при обструкції дрібних бронхів. «Повітряні пастки» на експіраторних КТ зображеннях виглядають як зони легеневої паренхіми зі зниженою щільністю, цей симптом відображає повну або часткову обструкцію дихальних шляхів, перш за все дрібних бронхів. Нерівномірна щільність легеневої тканини виникає при численних патологічних станах, вона може бути пов'язана з регіонарним ущільненням легеневої тканини по типу матового скла при дифузних інфільтративних процесах, нерівномірною (мозаїчною) перфузією, при обструкції дрібних судин (в тому числі при тромбоемболії легеневої артерії), клапанному здутті при обструкції дрібних бронхів. Ці патологічні стани можуть мати схожу картину при звичайній інспіраторній КТ. Дослідження на видиху допомагають розмежувати обструктивні процеси в дрібних бронхах, при яких зони повітряних пасток стають більш вираженими на видиху, від інших патологічних процесів. Крім того, нерівномірна щільність легеневої тканини, що обумовлена обструкцією, часто недостатньо чітко виявляється при дослідженні на вдиху через

мінімальну різницю в щільності нормальних і змінених ділянок. Експіраторна КТ дозволяє виявити ознаки обструкції і поширеність цих змін при нормальній картині інспіраторної КТ. Сучасні технології постобробки КТ зображень, зокрема проєкції максимальної інтенсивності (MIP), значно підвищують точність виявлення повітряних пасток. У свою чергу, інспіраторна КТ (проведена при повному вдиху) дозволяє визначити наявність і поширеність емфіземи. Таким чином, експіраторна КТ більш функціонально інформативна у порівнянні з інспіраторною КТ та дозволяє краще оцінювати повітряні шляхи, які беруть участь у вентиляції уражених ділянок легень, що містять «повітряні пастки» [34, 35, 36, 37, 38].

Однак правильна оцінка виявлених змін на експіраторній КТ є складним завданням: по-перше, необхідно виконання повного видиху, задля того щоб зони повітряних пасток можна було диференціювати, це вимагає сприяння з боку пацієнта, належним чином навчених рентген-лаборантів що проводять дослідження, оптимальних налаштувань протоколів сканування; по-друге, при занадто глибокому видиху легенева паренхіма, особливо в нижніх віділах легень, у нормі набуває неоднорідну щільність що утруднює виявлення повітряних пасток, крім того, емфізема або патерн мозаїчної щільності можуть маскувати присутність повітряних пасток; по-третє, відомо, що регіональні зони повітряних пасток можуть спостерігатися у здорових людей [39]. Крім того частота і ступінь вираженості повітряних пасток значно збільшується з віком. Це вводить відмінності між спостерігачами і ускладнює правильну оцінку виявлених змін [40].

Існує кілька кількісних методик з діагностики «повітряних пасток» на КТ зображеннях. Часто використовуваний кількісний показник для «повітряних пасток» – це співвідношення між середньою щільністю легеневої паренхіми на видиху і вдиху (співвідношення видих/вдих), проте немає визначених порогових значень для цього співвідношення, щоб розрізнити норму від патології, але встановлено що чим вище співвідношення видих/вдих, тим достовірно більше присутні зони «повітряних пасток». Проте використання співвідношення середньої щільності легень у пацієнтів з ХОЗЛ може бути ускладнене, бо його потрібно відрізнити від повітря що залишається в емфізематозних повітряних просторах після видиху [41].

Проведене дослідження Sébastien Bommart et al. виявило кореляцію між інспіраторно-експіраторною КТ і SBNT (single breath nitrogen test), автори виявили що КТ може виявляти навіть легку або помірну обструкцію дихальних шляхів, як це було виявлено у досліджуваних, 100% з яких були безсимптомні, але мали фізіо-

логічні зміни. Однак у проведеного дослідження є кілька потенційних обмежень: по-перше, видих проводився не в повному обсязі, по-друге це відсутність у групи досліджуваних емфіземи [42].

Також становлять інтерес результати дослідження вчених з групи KARIMI et al., автори виявили, що курці з візуально оцінюваними повітряними пастками мали більш низьке співвідношення видих/вдих, що може свідчити про менш виражене дифузне ураження дрібних дихальних шляхів. Автори прийшли до висновку, що курці з повітряними пастками на КТ зображеннях, можуть бути особливою групою курців, які менш сприйнятливі до деструкції легеневої паренхіми. Таким чином, в дослідженні наявність регіональних повітряних пасток було негативною діагностичною ознакою для ХОЗЛ у учасників з тривалим курінням [43]. Однак у дослідження є кілька обмежень: оцінювалась тільки відсутність або наявність повітряних пасток, хоча кілька досліджень показали, що вони можуть бути присутні у курців без ознак обструкції і у здорових людей; співвідношення видих/вдих, яке автори використовували для оцінки, не може точно диференціювати повітряні пастки і емфізематозні простори, що викликає хибнопозитивні результати у пацієнтів з поширеною емфіземою [44, 45, 46]. Незважаючи на ці обмеження, метод експіраторної КТ дозволяє отримати інформацію про просторовий розподіл повітряних пасток, відповідно може надати унікальну інформацію в порівнянні з іншими методами дослідження функції зовнішнього дихання.

Щоб вирішити вищезгадане обмеження співвідношення видих/вдих, дослідники з групи GALBÁN et al. представили метод параметричного відображення відгуку (PRM), який здатний диференціювати повітряні пастки від повітря що залишається в емфізематозних просторах. Даний метод показав, що пацієнти з ХОЗЛ з однаковим об'ємом форсованого видиху за 1 сек. можуть показувати різні ступені вираженості повітряних пасток і емфіземи, також при ХОЗЛ від легкого до помірного ступеня зони повітряних пасток мають найбільше значення характеристик щільності, у порівнянні з емфізематозними просторами; до того ж цей метод дозволив диференціювати фенотипи ХОЗЛ [47, 48].

Крім того, візуальна оцінка експіраторних КТ зображень дуже суб'єктивна, в основному практикуючі радіологи визначають наявність або відсутність повітряних пасток, іноді використовують умовну класифікацію ступенів тяжкості (легка, середня або важка), також зазвичай не відображають поширення (локальне або дифузне); дана проблема може бути вирішена за допомогою розробки методів автоматичної кількісної оцінки. Так, нещодавно група дослідників HOFF et al. показали автоматично підрахований

морфологічний індекс присутності повітряних пасток у зонах легень, що не містять емфізематозних просторів. Вони представлені у двох глобальних ініціативах для ведення пацієнтів з ХОЗЛ II ступеня, у яких крім ступеня тяжкості може бути велика різниця в просторовому розподілі повітряних пасток: у одних пацієнтів вони розташовані дифузно, у інших представлені у вигляді зливних зон [49].

ВИСНОВКИ

На підставі аналізу літературних даних можна зробити висновок що для комплексного обстеження хворих на ХОЗЛ або з підозрою на ХОЗЛ, та оцінки функції зовнішнього дихання – даних клінічного обстеження і спірометрії, особливо у початкових стадіях хвороби – недостатньо. Вважається, що при початкових стадіях ХОЗЛ, коли спірометрія і клінічні дані не виявляють відхилень від норми, променева діагностика більш чутлива ніж функціональні тести. Серед сучасних методів променевої діагностики захворювань легенів – метод КТ на сьогодні є найбільш чутливим і специфічним методом виявлення патологічних змін з боку легеневої паренхіми і дихальних шляхів, він

доступний і широко використовується в повсякденній практиці.

Також перспективним напрямком є використання методу функціональної КТ (інспіраторно-експіраторна КТ) – що має поліпшити оцінку функції дихання, в тому числі і раннє виявлення пацієнтів з ХОЗЛ, що сприятиме своєчасному початку специфічного лікування, скороченню епізодів загострень в перебігу захворювання, оцінці динаміки патологічного процесу та ефективності лікування, а також поліпшенню прогнозу трудової діяльності і тривалості життя хворих. Проте, з огляду на відсутність об'єднуючих робіт по вивченню даного методу, необхідні подальші дослідження можливостей комп'ютерної томографії у діагностиці ознак порушення функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ.

Перш за все необхідні подальші дослідження щодо розподілу зон повітряних пасток, особливо у хворих у яких виявляється емфізема, бажано, щоб ці майбутні дослідження не були засновані тільки на принципі візуальної оцінки у вигляді виключення/підтвердження наявності зон повітряних пасток.

На сьогодні відсутні роботи, присвячені одночасному вивченню не лише вентиляційної функції легень, а й стану малого кола кровообігу.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. report 2021. 3–10.
2. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D [et al.]. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 693–718.
3. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, [et al.]. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139: 752–763.
4. Mehta AJ, Miedinger D, Keidel D, [et al.]. The SAPALDIA Team. Occupational exposure to dusts, gases, and fumes and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1292–1300.
5. Saladin K. Human anatomy 3rd ed. McGraw-Hill; 2011. 650 p.
6. Global'naya initsiativa po Hronicheskoy Obstruktivnoj Bolezni Lyogkih (Global initiative for chronic Obstructive Pulmonary Disease). – Moskva: Atmosfera, 2003. – 96 p.
7. Leshchenko IV, Ovcharenko SI. Sovremennye problemy diagnostiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni lyogkih. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 2003; 4 (11) : 5–15.
8. Grippi MA. Patofiziologiya legkih. Moskva: Binom, X.: MTK-kniga. 2005; 304 39.
9. ZHestkov AV, Kosarev VV, Babanov SA. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih u zhitelej krupnogo promyshlennogo centra: epidemiologiya i faktory riska. *Pul'monologiya*. 2009; 6: 53–57.
10. Tyurin IE. Vizualizaciya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 2: 40–46.
11. NICE Clinical Guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG 115). NICE (GB) – National Institute for Health and Clinical Excellence, 2018 Dec 5; P. 7–8; 52–53.
12. O'brien C, Guest PJ, Hill SL [et al.]. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax*. 2000; 55 (8): 635–42.
13. Ozgun Niksarlioglu E, Aktürk Ü. Chest X-ray: is it still important in determining mortality in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary diseases exacerbation in intensive care unit? *Eurasian J Pulmonol*. 2018; 20 (3): 133.

14. Takasugi JE, Godwin JD. Radiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol. Clin. North Am.* 1998; 36 (1): 29–55.
15. Nicklaus TM, Stowell DW, Christiansen WR [et al.]. The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1966; 93 (6): 889–99.
16. Robertson RJ. Imaging in the evaluation of emphysema. *Thorax.* 1999; 54 (5): 379.
17. Galiè N, Torbicki A, Barst R [et al.]. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (24): 2243–78.
18. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3 (12): 1287–95.
19. Maitre B, Similowski T, Derenne JP. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: Inspection and palpation. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1584–93.
20. Kang E.Y. *Radiology.* 1995; 195(3). P. 649.
21. Muller N.L., Miller R.R. *Radiology.* 1995; 196: 1. P. 3.
22. Todoriko LD. redactor *Differencial'naya diagnostika osnovnyh sindromov pri zabolevaniyah organov dyhaniya i dopolnitel'nye materialy po ftiziatrii: Uchebnoe posobie.* BGMU CHernovcy: Meduniversitet. 2011. 320 p.
23. Todoriko LD redactor, Sem'yana IA, Shapovalov VP. *Kliniko-rentgenologicheskij atlas po diagnostike zabolevanij legkih.* CHernovcy: Meduniversitet, 2013. 342 p.
24. Semencov AS, Myagkov AP. *Diagnosticheskie vozmozhnosti luchevyh funkcional'nyh issledovanij bol'nyh hronicheskimi nespecificheskimi zabolevaniyami legkih [dissertaciya].* 1992, Zaporozh'e, Ukraina.
25. Gorbunov NA. *Funkcional'naya malodozovaya cifrovaya flyuorografiya dlya monitoringa effektivnosti terapii obostrenij hronicheskij obstruktivnoj bolezni legkih.* *Sibirskij medicinskij zhurnal* 2012; 27: 1: 107–10.
26. Gorbunov NA, Laptev VYA, Kochura VI. i dr. *Osobennosti luchevoj diagnostiki hronicheskij obstruktivnoj bolezni legkih na sovremennom etape. Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2011; 4 (2): 33–9.
27. Ujita M, Hansell DM. Small airway disease: detection and insights with computed tomography. *M. Ujita, Eur. Respir. Monogr.* 2004; 30: 106–144.
28. Kotlyarov PM. *Mnogosrezovaya komp'yuternaya tomografiya legkih – novyj etap razvitiya luchevoj diagnostiki zabolevanij legkih. Medicinskaya vizualizaciya.* 2011; (4): 14–20.
29. Prokop M. *Spiral'naya i mnogoslojnaya komp'yuternaya tomografiya: Uchebn. posobie. V 2-h t. Medpress-inform.* 2008. 416 p.
30. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M [et al.]. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011, 365 (17): 1567–1575.
31. Hersh CP, Washko GR, Estépar RSJ, [et al.]. COPD Gene Investigators: Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res.* 2013, 170: 301–7.
32. Verbanck S, Thompson BR, Schuermans D, [et al.]. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax* 2012, 67 (9): 789–795.
33. Burgel PR: The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20 (119): 23–33.
34. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ et al. *Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society.* *Radiology.* 1996; 200 (2): 327–31.
35. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G [et al.]. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology.* 2003; 227 (3): 776–85.
36. Amato M, Larici AR, Ciello A [et al.]. Inspiratory and expiratory MDCT (multidetector computed tomography) scans: automatic airways analysis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Insights into Imaging.* 2011; 2 (1): 64–65.
37. Calvin YWH, Gladys GL Xenon ventilation CT scan demonstrates an increase in regional ventilation after bullectomy in a COPD patient. *Somat. Sessions.* 2010; 27: 64–65.
38. Kauczor HU, Hast J., Heussel CP [et al.]. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur. Radiol.* 2002; 12 (11): 2757–63.
39. Camp PG, Ramirez-Venegas A, Sansores RH, [et al.]. COPD phenotypes in biomass smoke-versus tobacco smoke-exposed Mexican women. *Eur Respir J* 2014; 43: 725–34.
40. Lee KW, Chung SY, Yang I, [et al.]. Correlation of aging and smoking with air trapping at thin-section CT of the lung in asymptomatic subjects. *Radiology.* 2000; 214: 813–36.

41. Mets OM, Zanen P, Lammers JW, [et al.]. Early identification of small airways disease on lung cancer screening CT: comparison of current air trapping measures. *Lung* 2012; 190: 629–33.
42. Sébastien B, Grégory M, Arnaud B, [et al.]. Relationship between CT air trapping criteria and lung function in small airway impairment quantification. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014; 14: 29.
43. Karimi R, Tornling G, Forsslund H, [et al.]. Differences in regional air trapping in current smokers with normal spirometry. *Eur Respir J*. 2017. 49 p.
44. Hashimoto M, Tate E, Watarai J, [et al.]. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol* 2006; 61: 883–7.
45. Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, [et al.]. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology* 2001; 218: 695–702.
46. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, [et al.]. Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology* 2003; 227: 776–85.
47. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, [et al.]. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; 18: 1711–15.
48. Bhatt SP, Soler X, Wang X, [et al.]. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 178–84.
49. Hoff BA, Pompe E, Postma DS, [et al.]. Morphological features of non-emphysematous obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193.
50. ПРИКАЗ № 555 Ministerstva zdavoohraneniya Ukrainy ot 27.06.2013. Ob utverzhdeniiivnedreniemediko-tekhnologicheskikh dokumentovpostandartizacii medicinskoj pomoshchi pri hronicheskom obstruktivnom zabolevanii legkih. [Internet] URL https://zakononline.com.ua/documents/show/47081__486821.

Стаття надійшла до редакції 01.02.2022

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



